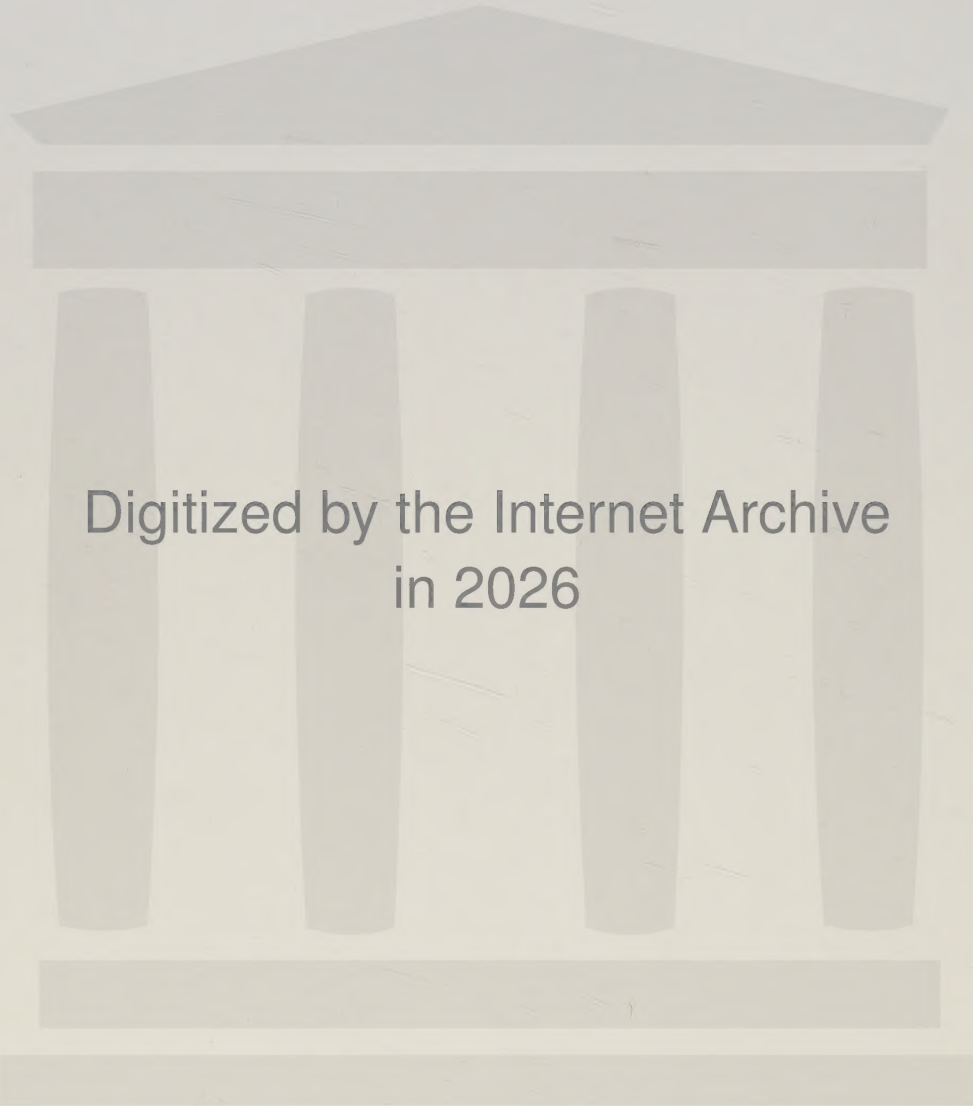


Schneider, Ute

Diss. Mainz

1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555001_0034

Aus der Abteilung für Endokrinologie des Klinikums
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Wirkung von Naloxon auf die
hypophysäre, thyreoidale und pankreatische
Hormonsekretion beim adipösen Menschen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Ute Schneider
aus Frankfurt am Main

Mainz, 1987

IV. Vorbereitung der Promotion

1. Die rechtliche Stellung des Kandidaten und die Aufgaben des Promotionsausschusses

2. Die rechtliche Stellung des Kandidaten und die Aufgaben des Promotionsausschusses

3. Die rechtliche Stellung des Kandidaten und die Aufgaben des Promotionsausschusses

4. Die rechtliche Stellung des Kandidaten und die Aufgaben des Promotionsausschusses

5. Die rechtliche Stellung des Kandidaten und die Aufgaben des Promotionsausschusses

6. Die rechtliche Stellung des Kandidaten und die Aufgaben des Promotionsausschusses

7. Die rechtliche Stellung des Kandidaten und die Aufgaben des Promotionsausschusses

8. Die rechtliche Stellung des Kandidaten und die Aufgaben des Promotionsausschusses

9. Die rechtliche Stellung des Kandidaten und die Aufgaben des Promotionsausschusses

10. Die rechtliche Stellung des Kandidaten und die Aufgaben des Promotionsausschusses

Dekan: Prof. Dr. M. Thelen

1. Gutachter: Priv. Doz. Dr. U. Krause

2. Gutachter: Prof. Dr. J. Beyer

Tag der Promotion: 11. Februar 1987

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. <u>Einleitung und Fragestellung</u>	1
I. Die medizinische Bedeutung der Adipositas und ihre Behandlungsmöglichkeiten	1
II. Das hormonale Profil des Adipösen	3
III. Das endogene Opiatsystem (E O S)	4
IV. Allgemeines über den Opiatantagonisten Naloxon	5
V. Synthese, Vorkommen und Sekretions- mechanismus des β -Endorphins	6
VI. Die Rolle der Endorphine bei der Genese der Adipositas	8
VII. Fragestellung	13
B. <u>Methodik</u>	14
I. Vorstellung der Probandengruppe	14
II. Versuchsdurchführung	14
III. Hormonbestimmungen	16
IV. Statistische Auswertungen	18
C. <u>Ergebnisse</u>	19
I. Die Hormonkonzentrationen am Placebotag-19 basale und stimulierte Werte	
1. ACTH und Cortisol	

2.	TSH, T ₄ und T ₃	
3.	Prolaktin	
4.	STH	
5.	Insulin und Glukagon	
6.	Blutzucker	
7.	β-Endorphin	
II.	Der Naloxoneinfluß auf die Hormon- konzentrationen	20
1.	ACTH und Cortisol	
2.	TSH, T ₄ und T ₃	
3.	Prolaktin	
4.	STH	
5.	Insulin und Glukagon	
6.	Blutzucker	
7.	β-Endorphin	
D.	<u>Diskussion</u>	29
I.	Bisher beschriebene hormonelle Veränderungen beim Adipösen – Vergleich mit Normalgewichtigen	29
II.	Bekannte Unterschiede der Naloxon- wirkung beim Adipösen im Gegensatz zum Normalgewichtigen	36
III.	Schlußfolgerungen aus den vorge- stellten Beobachtungen	40
E.	<u>Zusammenfassung</u>	43
F.	<u>Anhang</u>	45
	Tabellenverzeichnis	45

G. Literaturverzeichnis

Danksagungen

Lebenslauf

A. Einleitung und Fragestellung

I. Die medizinische Bedeutung der Adipositas und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Adipositas ist ein pathologischer Zustand, der durch Akkumulation von Fettgewebe zu einer Beeinträchtigung optimaler Körperfunktionen mit dem Risiko einer eingeschränkten Lebenserwartung führt (M a y e r 1953).

Obwohl die Fettgewebssmasse am Gesamtkörpergewicht schwanken kann, wird das Ausmaß der Adipositas meist in % Übergewicht bezogen auf das jeweilige Normalgewicht angegeben. Der einfachste und klinisch angewandte Index geht auf den französischen Chirurgen B r o c a zurück, der die beiden anthropometrischen Meßgrößen Körpergröße und Körpergewicht in Relation setzt. Dabei wird das Normgewicht (NG) in kg nach folgender Formel bestimmt:

$$NG = KL - 100$$

Dabei gibt KL die Körperlänge in cm an.

Neuerdings hat sich eine Modifikation für die Berechnung des NG bei Frauen eingebürgert, so daß nach Geschlecht getrennt zwei unterschiedliche Berechnungsformeln angewandt werden können:

$$NG \text{ ♂ } = KL - 100$$

$$NG \text{ ♀ } = KL - 100 - \frac{KL - 100}{10}$$

Für die Diagnose einer Adipositas wird ein Überschreiten dieses NG von 20 % bei Männern und von 25 % bei Frauen gefordert.

Neuere Untersuchungen über die Häufigkeit der Adipositas ergeben eine größere Fettsuchthäufigkeit bei Frauen als bei Männern. Die Fettsuchtmorbidität beträgt beim weiblichen Geschlecht etwa 50 % und beim männlichen Geschlecht 40 %.

Die Obesitas geht mit einem Anstieg der Mortalität einher, wobei das Ausmaß des Übergewichts positiv mit dem Anstieg der Übersterblichkeit korreliert ist. Die geringere Lebenserwartung bei Übergewichtigen beruht auf den infolge der vermehrten Fettanhäufung entstehenden Stoffwechselstörungen. Bei der gynoiden Form der Adipositas besteht eine Vermehrung des Fettgewebes der unteren Körperhälfte, die zu Wasserretention, Veneninsuffizienz und Immobilität führt.

Die androide Fettsucht hat demgegenüber besonders metabolische Komplikationen wie Hypertonie, Plethora, Gefäßkomplikationen, Koronarinsuffizienz und Hyperkortisolismus zur Folge. Diese Patienten erkranken besonders häufig an Gicht, Cholelithiasis und Diabetes mellitus (80-90 %).

Die Therapie der Fettsucht ist unbefriedigend und meist symptomatisch. Diätetische und psychotherapeutische Betreuung verbunden mit Verabreichung von Appetitzüglern sind die Therapie der Wahl.

Problematisch bleibt der Gebrauch der zentral wirkenden Anorektika Amphetamin und Fenfluramin, die beide durch Hemmung des hypothalamischen Appetitzentrums wirken. Von diesen Medikamenten sind unerwünschte Nebenwirkungen wie arterielle Hypertonie, Depressionen, Gewohnheitsbildung und Sucht sowie psychische Beeinträchtigung bekannt. Ein Appetitzügler ohne diese Nebenerscheinungen wäre als Adjuvans bei der Obesitastherapie wünschenswert, wobei man dem Patienten darlegen sollte, daß ein Anorektikum nie länger als circa zwei Wochen und dann nur in Verbindung mit einer intensiven diätetischen Gewichtsreduktion eingesetzt werden kann, um die Initialphase der Diät zu erleichtern.

Es muß vom Arzt klargestellt werden, daß ein Medikament niemals die Ursachen der Adipositas-entstehung beseitigen kann und ein hohes Maß an Selbstdisziplin und Eigenverantwortung von dem Betroffenen gefordert wird, damit ein Langzeiterfolg zu erzielen ist.

II. Das hormonale Profil des Adipösen

Adipositas entsteht, wenn die Nahrungsaufnahme größer als der jeweilige Energiebedarf ist. Warum es aber zu dieser inadäquaten Nahrungsaufnahme kommt, ist weitgehend umstritten. Neben psychologisch-sozialen Faktoren werden genetische, endokrine und metabolische Ursachen diskutiert. In den letzten Jahren sind Veränderungen des hormonalen Profils bei Übergewichtigen beschrieben worden, die bei der Genese der Fettsucht eine Rolle spielen könnten. Abweichungen von der normalen Antwort auf standardisierte Hormonstimulationstests wie beispielsweise subnormaler Anstieg des Somatotropen Hormons (STH) nach Arginininfusion (C o p i n s c h i 1967) oder verminderte Prolaktin (PRL) -Freisetzung nach Gabe von Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) (K o p e l m a n 1979) bei adipösen Patienten weisen auf eine Alteration im hypothalamo-hypophysären System hin. Der Hypothalamus stellt das wichtigste Hirngebiet zur Aufrechterhaltung der homöostatischen Regelmechanismen dar. Er besitzt integrative vegetative, somatische und hormonale Funktionen wie Regelung des Sexualverhaltens, der Nahrungsaufnahme und endokriner Vorgänge. Der Hypothalamus kontrolliert durch Hormone, welche von seinen Neuronen produziert werden, den sogenannten " stimulierenden und inhibi-

torischen Releasinghormonen " die Ausschüttung der Hormone der Adenohypophyse, die ihrerseits die Tätigkeit der meisten endokrinen Drüsen regulieren. Bei Fettsüchtigen sind Veränderungen im Sekretionsmuster einiger dieser Hormone meßbar, was wohlmöglich auf eine Störung des hypothalamo-hypophysären Regelmechanismus hindeutet.

III. Das endogene Opiatsystem (E O S)

Die Entdeckung der endogenen opiatähnlichen Peptide (Endorphine) durch H u g h e s 1975 hat zu eingehender Forschung über deren mögliche physiologische und pathophysiologische Funktionen mit oft kontroversen Ergebnissen geführt.

Die Endorphine sind Oligopeptide, die morphinomimetische Aktivität via spezifische Opiatrezeptoren ausüben. Da Morphin und andere Opiatalkaloide effektive Analgetika sind, wurden antinozizeptive Eigenschaften der endogenen Morphine postuliert (T e r e n i u s 1978). Überdies schreibt man den Endorphinen eine Bedeutung bei der Streßbeantwortung (A m i r 1980), der Angstmotivation (B o l l e s 1980), der Lern- und Gedächtnisfunktionen (R i l e y 1980) und anderen physiologischen Verhaltensphänomenen zu.

Eine große Anzahl von Untersuchungen befaßt sich mit der Möglichkeit, Störungen der Endorphinaktivität bestimmten psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere der Schizophrenie (B l o o m 1976, W a t s o n 1979) zuzuordnen.

Am besten ist bis heute ein Vertreter dieser Hormongruppe, das β -Endorphin, untersucht worden.

Dieses 31-Aminosäuren lange Peptid, welches von Goldstein 1976 erstmals isoliert werden konnte, besitzt die höchste morphinanaloge Potenz. Es wirkt vorzugsweise am μ -Rezeptor und kann pharmakologisch durch parenterale Verabreichung von Naloxon (N-Allyloxymorphan), einem spezifischen Opiatantagonisten, kompetitiv gehemmt werden; eine Tatsache, die man sich bei der Endorphinforschung zunutze gemacht hat.

IV. Allgemeines über den Opiatantagonisten Naloxon

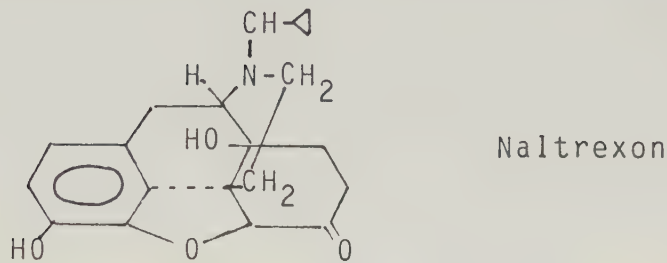
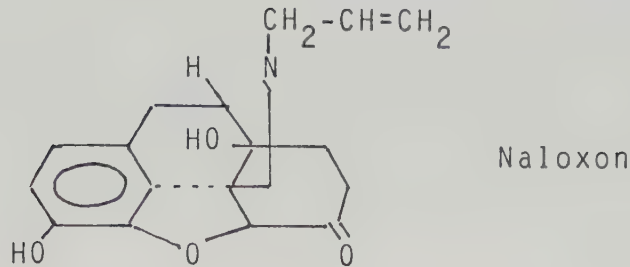
Naloxon ist ein reiner Morphinantagonist und wird daher als Antidot ohne intrinsische Aktivität zur Durchbrechung einer Opiatvergiftung oder Beendigung einer Neuroleptanalgesie therapeutisch eingesetzt. Die Wirkung des Medikaments tritt nach wenigen Minuten ein, wenn es intravenös appliziert wurde.

Naloxon wird in der Leber durch Konjugation an Glucuronsäure abgebaut. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt eine Stunde, die Wirkungsdauer ein bis vier Stunden. Nach oraler Gabe wird das Pharmakon zwar resorbiert, jedoch weitgehend in der Leber abgefangen, so daß es nur 1/50stel so wirksam wie nach parenteraler Applikation ist. Die orale Zufuhr ist somit wenig sinnvoll.

Die Einführung einer Cyclopropyl-methyl-statt Alkylgruppe am Stickstoff führt zu einem oral wirksamen Medikament, dem Naltrexon, welches aber wegen des hepatischen First-pass-Effekts nur zu 5 bis 20 % in unveränderter Form das Kreislaufsystem erreicht.

Abb.1

Strukturformeln von Naloxon und Naltrexon

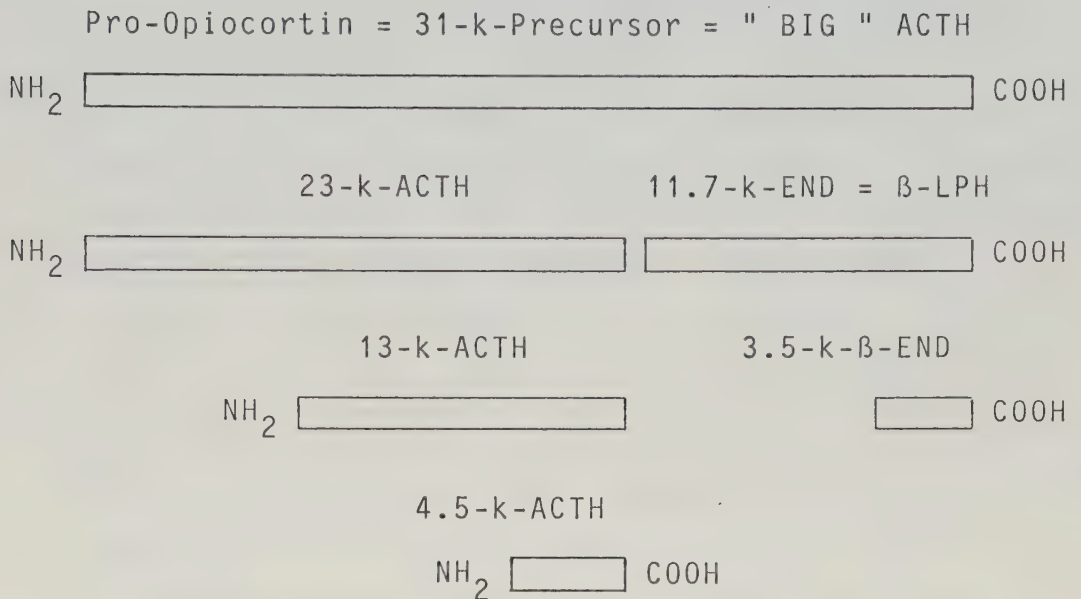


V. Synthese, Vorkommen und Sekretionsmechanismus des
β-Endorphins

Das β-Endorphin entspricht strukturell dem C-terminalen Ende des 91-Aminosäuren langen β-Lipotropins (β-LPH) (L i 1965), einem Peptid, welches selbst keine morphinomimetischen Eigenschaften besitzt (C h r e ´ t i e n 1977). Das β-Lipotropin entsteht seinerseits durch Degradation eines 30 000 Dalton schweren Prohormons, des Pro-Opiocortins oder 31-k-Precursors, das auch Ausgangsmolekül für das hypophysäre Adrenocorticotropin (ACTH) zu sein scheint, wie die Untersuchung von M a i n s und E i p p e r 1977 gezeigt hat.

Abb.2

Pro-Opiocortin als Ausgangsmolekül für β -LPH,
 β -Endorphin und ACTH



β -Endorphin wurde in hoher Konzentration immunochemisch in der Pars distalis und intermedia der Adenohypophyse nachgewiesen (B l o o m 1977, W i l k e s 1980), und zwar in denselben sekretorischen Granula der Zellen, die auch das ACTH bilden (M o r i a r t y 1973). Diese Ergebnisse stärken die Auffassung einer gemeinsamen Biosynthese und Sekretion (G u i l l e m i n 1977) dieser chemisch deduzierbaren Hormone.

Die strukturelle Ableitbarkeit des β -Endorphins und des ACTH und ihre Co-Lokalisation ist von einigen Autoren auf potentielle physiologische Signifikanzen überprüft worden. K r i e g e r (1977) und H ö l l t (1979) wiesen nach, daß bei Patienten

mit Zuständen eines erhöhten ACTH-Spiegels (z.B. Morbus Cushing, Morbus Addison, Nelson-Syndrom) auch erhöhte β -LPH- und β -Endorphinspiegel meßbar sind.

D e n t (1981) und P e t r a g l i a (1983) zeigten die Analogie der zirkadianen Periodizität der ACTH- und β -LPH / β -Endorphin-Sekretion auf, die wahrscheinlich einer gemeinsamen zentralen Kontrolle unterliegt.

V a l e (1979) konnte in vitro darstellen, daß nicht nur ACTH, sondern auch das β -LPH und β -Endorphin der Adenohypophyse unter Einfluß des hypothalamischen Corticotropin-Releasing-Factors (CRF) steht.

Im Hypothalamus, insbesondere in den Nuclei arcuatus und ventromedialis sowie in der Eminentia mediana und in der suprachiasmatischen Region finden sich die zweithöchsten β -Endorphinkonzentrationen, die jedoch nur 1/1000 stel der hypophysären Werte erreichen (D u p o n t 1980, W i l k e s 1980). β -Endoprhin-enhaltende Neurone projizieren von der arcuaten und periarcuaten Region zum dorsalen Thalamus, limbischen System, Mes- und Telencephalon (W a t s o n 1978).

Die Verbindung zum limbischen System lies vermuten, daß dem β -Endorphin eine Rolle bei der Kontrolle affektiven und appetitiven Verhaltens zukommt (Nahrungs- und Wasseraufnahme, Sexualtrieb, Angst- und Fluchtverhalten usw.)

VI. Die Rolle der Endorphine bei der Genese der Adipositas

Die ersten Hinweise auf Zusammenhänge zwischen Änderungen der β -Endorphinkonzentration und der Nahrungsaufnahme kamen 1977 von G r a n d i s o n

und G u i d o t t i. Sie konnten nach intracerebraler Injektion von β -Endorphin bei satten Versuchstieren erneutes Fressen auslösen.

Daraus ergab sich die Frage, ob Alterationen im β -Endorphinhaushalt abnormes Freßverhalten bedingen können, die letztlich zu Adipositas auf der einen und Anorexia auf der anderen Seite führen.

Da im allgemeinen ein anorektischer Effekt des Morphins beschrieben wird, scheint es unlogisch, daß ein Opiatagonist wie β -Endorphin ein gesteigertes Eßverhalten auslösen soll.

Wie S a n g e r und M c C a t h y 1980 zeigten, konnte bei Ratten, welche ad libitum fressen durften, zwei bis vier Stunden nach Verabreichung von Morphin eine erhöhte Nahrungsaufnahme verzeichnet werden. Ähnliche Anstiege wurden gesehen, wenn Morphin in den Nucleus paraventricularis oder den ventromedialen Hypothalamus injiziert wurde.

Eine hinreichende Erklärung der zum einen anorektischen zum anderen Hyperphagie-induzierenden Wirkung derselben Droge ist nicht bekannt. Der erstgenannte Effekt kann als Resultat der generell depressorischen Morphinwirkung gedeutet werden. Dies wird durch die Beobachtung gestützt, daß auch beim Menschen einige Stunden nach vorausgehendem appetit-reduzierendem Opiateffekt ein gesteigertes Eßverhalten auftritt. Auch führt wiederholte Morphingabe nach anfänglich anorektischer Wirkung zu Hyperphagie, wenn ein Toleranzstadium gegenüber den depressorischen Opiatwirkungen erreicht ist (R i l e y 1980).

Die Art in der das Eßverhalten durch Morphin und andere verwandte Drogen beeinflusst wird, hängt demnach von der verabreichten Opiatdosis, der Zeit zu welcher die Nahrungsaufnahme nach Morphingabe bestimmt wird, einem möglichen vorausgehenden Drogenkonsum und dem Ernährungszustand der Probanden ab.

M a r g u l e s wies 1978 nach, daß genetisch adipöse ob/ob Mäuse und fa/fa Ratten einen zweifach höheren immunoreaktiven (ir) β -Endorphingehalt der Hypophyse - nicht des Gehirns - und einen dreifach höheren ir- β -Endorphinplasmaspiegel besitzen als ihre normalgewichtigen Speziesangehörigen.

Die Gabe des spezifischen Opiatantagonisten Naloxon führte zu einer drastischen Gewichtsabnahme der ob/ob Mäuse infolge verminderter Nahrungsaufnahme. Die genetisch adipösen Tiere zeigten eine erhöhte Sensibilität auf die anorektische Wirkung des Naloxons gegenüber den normalgewichtigen Kontrolltieren, was die Hypothese der Adipositasentstehung durch eine β -Endorphin-Regulationsstörung unterstützt.

M a r g u l e s schloß aus seinen Versuchsergebnissen, daß die Freßsucht bei den adipösen Tieren durch eine hypophysäre Hypersekretion des β -Endorphins und dem damit verbundenen erhöhten Plasma- β -Endorphinspiegel bedingt sei. Das Hormon trete dann mit Opiatrezeptoren im Gehirn, Gastrointestinaltrakt oder Pankreas in Wechselwirkung und löse so Regulationsstörungen aus, die zu einer Veränderung des metabolischen und hormonellen Gleichgewichts führten. Die peripheren Rezeptoren des β -Endorphins sind bisher noch nicht genügend erforscht. Sie scheinen aber den bekannten μ -Rezeptoren im Gehirn zu entsprechen. Zwar wurden β -Endorphinrezeptoren im Pankreas, Darm und in der Nebenniere beschrieben, doch ist bisher keine definitive Aussage über deren Funktion möglich.

Verschiedene Untersuchungen beschäftigten sich mit der β -Endorphinwirkung auf das endokrine Pankreas. R e i d fand 1981 einen Insulin-, Glukagon- und Blutzuckersteigernden Effekt des β -Endorphins bei zehn gesunden Probanden. Dieses Ergebnis konnte von F e l d m a n 1983 bestätigt werden. Die Untersuchungen

deuten auf eine Funktion des β -Endorphins bei der Regulation der pankreatischen Hormonsekretion hin.

Die Frage, ob ein erhöhter β -Endorphinspiegel bei Adipositas deren Ursache oder nur Begleitumstand ist, kann nicht definitiv beantwortet werden, da keine einheitlichen Beobachtungen über den Zeitpunkt des erhöhten β -Endorphinwerts in Abhängigkeit zum Beginn der Gewichtszunahme vorliegen. Wenn gesteigerte β -Endorphinkonzentrationen ursächlich für die Entwicklung der Adipositas verantwortlich wären, müßte es möglich sein, erhöhte Spiegel dieses Hormons schon einige Zeit vor Einsetzen der Freßsucht nachzuweisen.

R o s s i e r beschrieb 1979, daß die größte Gewichtszunahme bei ob/ob Mäusen zwischen dem ersten bis dritten Monat post partum auftritt, während sich erhöhte β -Endorphinspiegel erst nach vier bis sechs Monaten einstellen.

R e c a n t (1980) fand im Gegensatz dazu bei ihren Untersuchungen eine Parallelität zwischen Adipositasgenese und β -Endorphinanstieg kurz nach der Entwöhnung (vier Wochen) der ob/ob Mäuse. Klinische Studien scheinen die Beteiligung des β -Endorphins an der Regulation des Eßverhaltens zu bestätigen. Dosisabhängige anorektische Effekte des Naloxons wurden bei Übergewichtigen, Normalpersonen und psychiatrischen Patienten sowie Drogensüchtigen beschrieben (K y r i a k i d e s 1980 , S c h w a r t z 1981 , M a s c h e r p a 1982 , S t e r n b a c h 1982 , A t k i n s o n 1982 und T r e n c h a r d und S i l v e r s t o n e 1983). Diese Beobachtungen warfen die Frage auf, ob Opiatantagonisten als Appetitzügler - statt Amphetaminen oder Fenfluramin - therapeutisch zur Adipositasbehandlung anwendbar sind.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung war es wichtig zu verifizieren, ob auch beim Menschen erhöhte β -Endorphinspiegel vorliegen, die die Verabreichung eines Opiatantagonisten als Anorektikum rechtfertigen. Als einzige Studie hat eine Arbeit von G i v e n s 1980, der acht fettsüchtige hirsute Frauen im Alter von 18 bis 35 Jahren untersuchte, eine solche Korrelation nachgewiesen. Er konnte bei allen Probandinnen gesteigerte Plasma- β -LPH- und β -Endorphinspiegel messen, die überdies noch mit dem Ausmaß des Übergewichts positiv korreliert waren. Arbeiten, die die möglicherweise ebenso erhöhten β -Endorphinkonzentrationen bei männlichen Probanden untersucht haben, sind nicht bekannt.

Bei zahlreichen anderen Studien wurden nicht nur die anorektischen Effekte des Naloxons bzw. die Hyperphagie-induzierenden Wirkungen des β -Endorphins beobachtet, sondern auch die Beziehungen der Endorphine und ihrer Antagonisten zu anderen Hormonen. Endokrine Beeinflussung der Hypophysen-, Schilddrüsen-, Pankreas-, Nebennieren- und Keimdrüsenhormone durch β -Endorphin sind beschrieben worden, ebenso deren Hemmbarkeit durch Naloxon. Die Patientengruppen dieser Untersuchungen konstituierten sich aus Normalpersonen oder Patienten mit manifesten endokrinen Störungen (B r u n i 1977 , S p i l l e r 1980 , M o r l e y 1980 , N a b e r 1981 , B r i g h t 1983). Patienten mit Adipositas fanden sich jedoch nicht im Krankenkollektiv.

Die Endorphine beeinflussen nicht nur das endokrine System, sie verändern auch die Hirnkonzentration der biogenen Amine Dopamin, Serotonin und Norepinephrin (E i d e l b e r g 1976 , H o l a d a y und L o h 1979 , I w a m o t o und W a y 1979 , v a n L o o n 1980). Da diese Neurotransmitter die Freisetzung von Hypophysenhormonen beeinflussen (M c L e o d 1974 , M a r t i n 1977 , v a n L o o n 1980 , S p a m p i -

n a t o 1980), scheint es möglich, daß die endogenen Opiate ihre Wirkung durch Veränderung der Aktivität des monoaminergen Systems ausüben. Daß die Endorphine nicht direkt auf die Hypophyse wirken, wurde 1977 von S h a a r demonstriert, der keinen Effekt auf die in vitro Freisetzung von PRL und STH feststellen konnte, wenn Morphin oder ein Endorphin-Analogon zu einem Inkubationsmedium mit Rattenhypophysengewebe zugesetzt wurde. Man nimmt daher an, daß die endogenen Opiate die Hypophyse via Hypothalamus beeinflussen. Hypothalamo-hypophysäre Regulationsstörungen, die bei Adipositas durch pathologische Ergebnisse von Hormon-stimulationstests klinisch nachgewiesen wurden (B e y e r und O p p e r m a n n 1983), lassen sich zumindest teilweise auf eine Modifikation im β -Endorphinhaushalt zurückführen. Wie diese Veränderungen mit der monoaminergen Aktivität und der Freisetzung hypophysärer Hormone korreliert ist, muß weiter untersucht werden. Die Beziehungen des endogenen Opiatsystems zu endokrinen Dysfunktionen bedürfen weiterer Aufklärung.

VII. Fragestellung

In der vorliegenden Studie soll an zehn adipösen Probanden weiblichen und männlichen Geschlechts die Wirkung des Opiatantagonisten Naloxon auf die Regulationsstörung hypophysärer, thyreoidaler, adrenaler und pankreatischer Hormone untersucht werden. Dabei sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Kann Naloxon bei Adipösen die bekannten hypothalamo-hypophysären Regulationsstörungen bezüglich des Prolaktins und des somatotropen Hormons beseitigen?

2. Kann Naloxon bei Adipösen die bekannten Regulationsstörungen bezüglich der pankreatischen Hormone Insulin und Glukagon beseitigen?

3. Hat Naloxon bei Adipösen einen Einfluß auf die Hormone der adrenalen und thyreoidalen Achse?

B. Methodik

I. Vorstellung der Probandengruppe (s. Tab. 1)

Zehn adipöse Probanden (sieben Frauen, drei Männer) mit einem Körpergewicht zwischen 70 und 159 kg (mittleres Körpergewicht $\overline{KG} = 98 \text{ kg}$) bei einer Körperlänge von 144 bis 182 cm (mittlere Körperlänge $\overline{KL} = 165 \text{ cm}$) wurden untersucht.

Das Ausmaß des Übergewichts lag zwischen 25 und 93 % über dem Brocaschen Index (mittleres Übergewicht ü.B. $\overline{U} = 58 \%$).

Das Alter der Patienten reichte von 20 bis 57 Jahre (mittleres Alter $\overline{A} = 46 \text{ Jahre}$).

Alle Probanden gaben, nachdem man sie ausführlich über die Art der Testdurchführung und mögliche Begleiterscheinungen der zu applizierenden Medikamente aufgeklärt hatte, ihre Einwilligung zu den Untersuchungen.

II. Versuchsdurchführung

Jede Versuchsperson wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen getestet. Alle Versuche begannen morgens um 8.00 Uhr nach einer nächtlichen Nahrungskarenz von 10 bis 12 Stunden.

Zwischen 8.00 und 9.00 Uhr wurde eine Armvene kanüliert und mit einer langsamen Infusion 0.9 % iger Kochsalzlösung offengehalten.

Zum Zeitpunkt 0' wurden zur Bestimmung der Basalspiegel von ACTH, Cortisol, TSH, T_4 , T_3 , Prolaktin, STH, Insulin, Glukagon, β -Endorphin und des Blutzuckers die ersten Blutproben entnommen.

Gleich danach wurden zur Hormonstimulation 200 μ g Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) als Bolus intravenös injiziert und eine Argininhydrochloridinfusion mit einer Dosis von 0.5 g/kg Körpergewicht über 30 Minuten appliziert.

An einem Versuchstag erhielten die Probanden zum Zeitpunkt 0' eine Bolusinjektion von 0.4 mg Naloxon (Narcanti^R) und eine anschließende halbstündige kontinuierliche Infusion von 1.6 mg Naloxon, welches der Argininhydrochloridinfusion zugesetzt worden war. An dem anderen Versuchstag wurde statt Naloxon ein Placebo (physiologische Kochsalzlösung) bei sonst unverändertem Versuchsaufbau gegeben. Die Reihenfolge dieser beiden Versuchstage war den Probanden nicht bekannt. (einfacher Blindversuch) und erfolgte nach einem randomisierten Schema.

30, 60, 90 und 120 Minuten nach Naloxon- bzw. Placebogabe wurden wiederum Blutproben entnommen und sofort bis zu ihrer weiteren Verwendung bei -20^0 Celsius eingefroren. Nachdem alle Probanden an den Versuchen beider Tage teilgenommen hatten, wurden die Blutproben auf die oben angegebenen Hormone und den Blutzuckerspiegel untersucht.

Jeder Patient wurde aufgefordert, eventuell auftretende subjektive Veränderungen seines Wohlbefindens während der Tests unverzüglich anzugeben, da Begleiterscheinungen nach Naloxongabe im Sinne von Schläfrigkeit, Drehschwindel, Thermoregulationsstörungen und Übelkeit bekannt sind.

III. Hormonbestimmungen

a. Adrenocorticotropin (ACTH)

ACTH wurde mit einem Radioimmunoassay (RIA)-Kit der Firma Immuno Nuclear Corporation (INC) gemessen. Dabei handelt es sich um einen Doppelantikörper-Assay, bei welchem die Patientenproben, Tracer und erster Antikörper in einem ersten Schritt inkubiert werden und anschließend der zweite Antikörper zur Trennung des gebundenen von freiem Tracer zugesetzt wird.

b. Cortisol

Der Cortisol-Radioimmunoassay, der zur Bestimmung dieses Hormons diente, ist ein Kit der Firma Serono Diagnostics Code No. 12392-99, welcher auf dem Prinzip des Magnetic Antibody Assays (MAIA) beruht. Der verwendete Antikörper ist an magnetisierbare Partikel gebunden und erlaubt somit die Trennung von freiem und gebundenem Antigen mittels einer Magnetplatte.

c. Thyreotropin (TSH)

Zur TSH-Bestimmung wurde ein Recyclable Immunoradiometric Assay (IRMA) der Firma Becton Dickinson Immunodiagnosics verwendet, welcher mit einem RIA-Automaten (ARIA II) durchgeführt wird. Ein mit Jod¹²⁵ markierter Antikörper bindet das TSH. Bei der anschließenden Inkubation mit einem zweiten Antikörper wird nun der vorher entstandene Komplex gebunden.

d. Thyroxin (T₄) und Trijodthyronin (T₃)

T₄ und T₃ wurden mit einem Jod¹²⁵ RIA der Firma

Becton Dickinson Immunodiagnosics (U.S.Patent für TSH-, T_4 - und T_3 -RIA No. 3.896.217, 4.009.005 und 4.108.976), die ebenfalls auf der ARIA II Technik basieren, gemessen. Beide Assays enthalten das markierte Antigen, welches mit dem humanen Hormon um einen Antikörper konkurriert.

e. Prolaktin (PRL)

Prolaktin wurde mit einem Magnetic Antibody Immuno Assay (MAIA) von Serono Diagnostics (Code No. 12-803) gemessen. Bei diesem Doppelantikörper-Assay ist der zweite Antikörper an die schon beim RIA für das Cortisol beschriebenen magnetisierbaren Teilchen gebunden.

f. Somatotropin (STH , hGH)

Zur STH-Messung diente ein klinikseigener Radioimmunoassay der Abteilung für Endokrinologie der Universität Mainz, der mit zwei Antikörper durchgeführt wird. Der J^{125} hGH-Tracer wurde von der Firma Sorin, Hamburg bezogen.

g. Insulin

Zum Insulinnachweis wurde ebenfalls ein klinikseigener RIA angewandt. Die insulinbindende Reagenz " IBR " lieferte die Firma Welcome (RD 12), ebenso den humanen Standard (RD 13). Das radioaktiv markierte Insulin wurde von den Behring Werken bezogen.

h. Glukagon

Glukagon wurde mit einem RIA von Serono Diagnostics

(Code No. 10-904) untersucht.Es handelt sich um einen 1-Antikörper-Assay mit PEG (Polyäthylen-glycol)-Trennung.

i. β -Endorphin

β -Endorphin wurde mit einem RIA-Kit für humanes Plasma- β -Endorphin von Immuno Nuclear Corporation (INC) Cat.No. 4.600 in vitro bestimmt.

Zunächst wurde ein Extraktionsschritt mittels Säulenchromatographie durchgeführt.Dabei handelt es sich um ein affinitätschromatographisches Verfahren. Nach erfolgter Elution und Neutralisation schloß sich ein Doppelantikörper-J¹²⁵-RIA an.

IV. Statistische Auswertungen

In den meisten Veröffentlichungen über die Naloxonwirkungen auf die verschiedensten Hormonkonzentrationen wird als Streuungsmaß die Standardabweichung angegeben,auch wenn das Vorliegen einer Normalverteilung vorher nicht nachgewiesen wurde.

Auch in dieser Arbeit ist der Standard Error of the Mean (S.E.M.) oberhalb der Mittelwerte aufgetragen,obwohl das Vorliegen einer Normalverteilung nicht überprüft werden konnte.

Zur Prüfung der Globalhypothese,ob überhaupt Unterschiede zwischen den Placebo- und Naloxontestwerten vorhanden waren,wurde zum einen der T-Test für gepaarte Stichproben nach S t u d e n t zum anderen der W i l c o x o n - Rangsummentest für verbundene Stichproben angewandt.Der Unterschied beider Testverfahren liegt darin,daß der W i l c o x o n - Test das Vorliegen einer Normalverteilung n i c h t voraussetzt.Bei den endokrinologischen Arbeiten

anderer Autoren wird jedoch weitaus häufiger der T-Test nach S t u d e n t zur statistischen Ergebnisauswertung herangezogen und wurde daher zur Ergänzung bei dieser Untersuchung ebenfalls durchgeführt.

C. Ergebnisse

I. Die Hormonkonzentrationen am Placebotagbasale und stimulierte Werte

1. ACTH und Cortisol (Abb.3 u.4,Tab.2 u.3 im Anhang)

Bei den vorgestellten Probanden wurden am Placebotag basale ACTH-Konzentrationen von 17.3 ± 11.5 pg/ml gemessen. Nach Stimulation der hypophysären Hormonsekretion durch TRH stiegen diese Werte auf 24.8 ± 15.2 pg/ml zum Zeitpunkt 60 Minuten an.

Die basalen Cortisolwerte betrugen 11.8 ± 3.5 µg/100 ml. Stimulation dieses Hormons führte zu einer Konzentrationserhöhung auf 18.6 ± 8.1 µg/100 ml nach 60 Minuten.

2. TSH, T_4 und T_3 (Abb.5,Tab.4 im Anhang)

Der Ausgangswert für TSH betrug im Mittel 1.0 ± 0.7 µE/ml und stieg 30 Minuten nach Applikation von 200 µg TRH auf 8.5 ± 6.4 µE/ml an.

Die gemessenen T_4 - und T_3 -Konzentrationen betrugen zum Zeitpunkt 0` 7.5 ± 1.7 µg/dl bzw. 127 ± 21.1 ng/dl.

3. Prolaktin (Abb.6,Tab.5 im Anhang)

Der gemessene Prolaktinausgangswert lag bei 4.5 ± 1.8 ng/ml. Die PRL-Sekretion stieg nach 30 Minuten durch

TRH-Gabe auf 49.0 ± 24.1 ng/ml an.

4. STH (Abb.7,Tab.6 im Anhang)

Als STH-Basalspiegel wurde ein mittlerer Wert von 0.7 ± 0.7 ng/ml ermittelt, welcher durch Argininapplikation auf 11.6 ± 13.5 ng/ml zum Zeitpunkt 60` anstieg.

5. Insulin und Glukagon (Abb.8 u.9.,Tab.7 u.8
im Anhang)

Der Insulinausgangswert wurde als 14.2 ± 5.9 μ E/ml bestimmt. Die Insulinausschüttung erreichte nach 30 Minuten ein Maximum von 74.5 ± 34.8 μ E/ml. Die basale Glukagonkonzentration betrug 75.8 ± 24.7 pg/ml und stieg nach 30 Minuten auf 448 ± 157.5 pg/ml an.

6. Blutzucker (Abb.10,Tab.9 im Anhang)

Der Nüchternblutzuckerspiegel betrug 88.7 ± 19.1 mg/dl. Spitzenwerte wurden nach 30 Minuten als 100.4 ± 22.2 mg/dl gemessen.

7. β -Endorphin

Die basale Konzentration des β -Endorphins lag bei 16.5 ± 7.8 pg/ml. Nach TRH- und Argininverabreichung konnte weder eine Erhöhung noch Erniedrigung dieses Wertes verzeichnet werden.

II. Der Naloxoneinfluß auf die Hormonkonzentrationen

1. ACTH und Cortisol (Abb.3 u.4,Tab.2 u.3)
(Ergebnisse des U- und T-Tests bei 60`im Anhang)

Die Basalwerte für ACTH und Cortisol unterschieden sich nicht von den Ausgangswerten des Placebotags. Zum Zeitpunkt 0` wurde für ACTH eine Konzentration von 18.4 ± 13.9 pg/ml, für Cortisol von 12.7 ± 5.2 µg/dl gemessen.

Aus den Kurven ist ersichtlich, daß die ACTH-Ausschüttung nach 60 Minuten post Naloxongabe auf 28.9 ± 14.3 pg/ml anstieg. Dieser Wert lag über der zeitgleichen Konzentration des Placebotags ($p < 0.05$ nach Wilcoxon, $p < 0.02$ nach T-Test). Die erhöhte ACTH-Sekretion wurde von einer gesteigerten Cortisol-freisetzung zum Zeitpunkt 60` begleitet (23.7 ± 7.8 µg/dl). Auch dieser Wert lag über dem des Naloxonversuchs ($p < 0.05$ nach Wilcoxon, $p < 0.02$ nach T-Test (.

Abb.3

Vergleich der ACTH-Konzentrationen am Placebotag
mit denen des Naloxonversuchs
pg/ml-

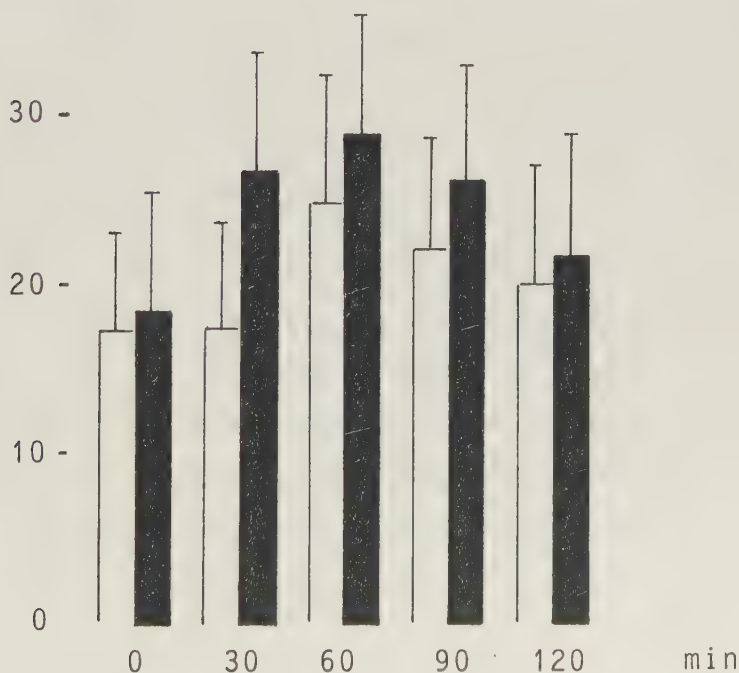
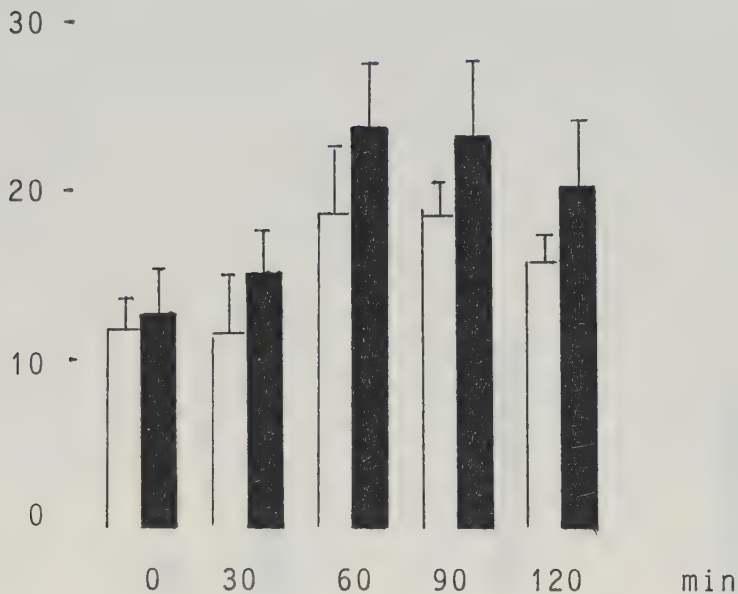


Abb.4

Cortisolwerte des Placebotags  verglichen
mit denen des Naloxontags 
 $\mu\text{g/dl}$



2. TSH, T_4 und T_3 (Abb.5, Tab.4 im Anhang)

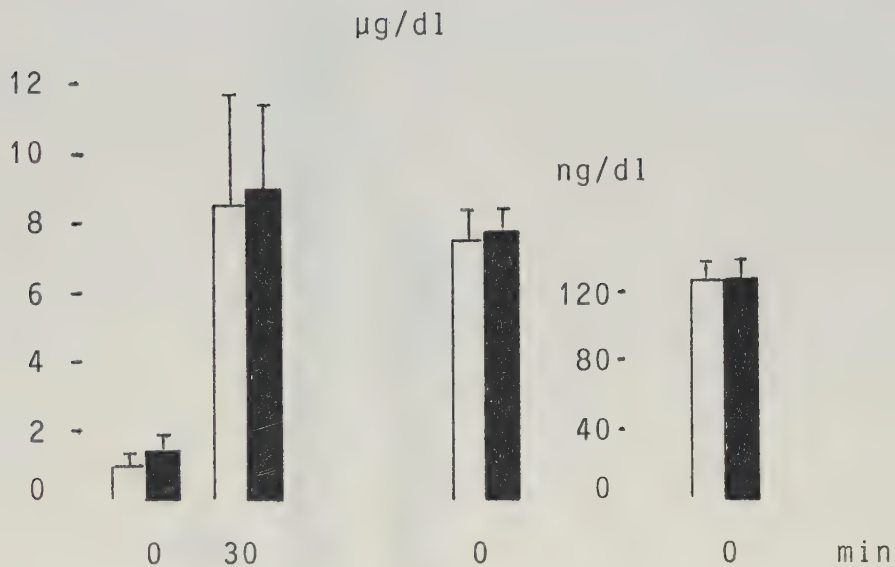
Die Basalspiegel der Schilddrüsenhormone unterschieden sich nicht von denen des Placebotags. Für TSH wurde ein Wert von $1.4 \pm 1.0 \mu\text{E/ml}$, für T_4 von $7.7 \pm 1.4 \mu\text{g/dl}$ und für T_3 von $127 \pm 22.2 \text{ ng/dl}$ ermittelt.

Die Gabe von Naloxon hatte keinen homogenen Einfluß auf die Konzentration von TSH. Sechs der Probanden reagierten mit einer TSH-Erhöhung von 5.5 ± 3.8 auf $9.9 \pm 5.7 \mu\text{E/ml}$, die anderen vier zeigten eine Erniedrigung der TSH-Konzentration von 13.7 ± 5.7 auf $8.9 \pm 4.5 \mu\text{E/ml}$.

Abb.5

TSH-, T_4 - und T_3 -Konzentrationen am Placebo- und Naloxontag

$\mu E/ml$

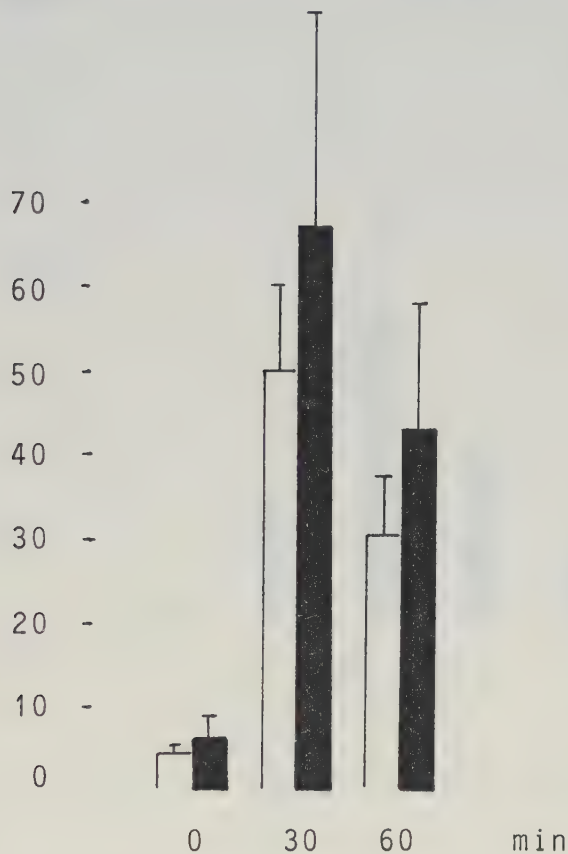


3. Prolaktin (Abb.6,Tab.5 im Anhang)

Der gemessene Ausgangswert für Prolaktin war dem des Placebotags vergleichbar (5.9 ± 5.8 ng/ml). Nach Naloxonapplikation ließ sich ein Anstieg der PRL-Konzentration auf 66.5 ± 50.4 ng/ml zum Zeitpunkt 30` verzeichnen ($p < 0.05$ nach Wilcoxon , $p < 0.05$ nach Student). Bei neun Probanden konnte ein um 20.4 ng/ml gesteigerter Wert gemessen werden. Ein männlicher Proband reagierte mit einer Erniedrigung der PRL-Konzentration um 9.8 ng/ml.

Abb.6

Prolaktinwerte nach Placebogabe und nach
Naloxonverabreichung

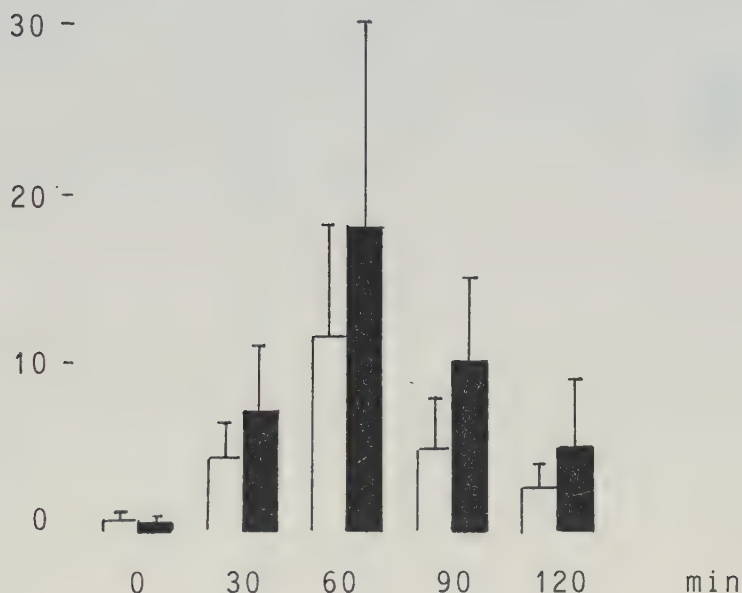


4. STH (Abb.7,Tab.6 im Anhang)

Der Basalspiegel des STH lag am Naloxontag nahe dem des Placebotags (0.6 ± 0.4 ng/ml). Naloxonverabreichung führte zu einer höheren STH-Freisetzung als Placebogabe. Nach 60 Minuten ließ sich ein Spitzenwert von 18.2 ± 23.9 ng/ml messen ($p < 0.01$ nach U-Test, $p < 0.05$ nach T-Test). Kein Proband imponierte mit einem Abfall der STH-Konzentration.

Abb.7

STH-Konzentrationen am Placebotag gegen die
des Naloxonversuchs
ng/ml



5. Insulin und Glukagon (Abb.8 u.9,Tab.7 u.8
im Anhang)

Insulin und Glukagon zeigten ähnliche Basalkonzentrationen wie am Placeboversuchstag. Für Insulin wurde ein Wert von 16.6 ± 6.5 μ E/ml, für Glukagon von 72.3 ± 22.9 pg/ml bestimmt.

Die Naloxonwirkung auf die Sekretion der beiden pankreatischen Hormone war heterogener Natur. Die beste Veranschaulichung des Sekretionsverhaltens bietet das Studium der unten dargestellten Abbildungen.

Zwischen 30 und 90 Minuten nach Naloxongabe wiesen sieben der Probanden eine erhöhte Insulinfreisetzung, sechs der Patienten einen Anstieg der Glukagonkonzentrationen.

tration auf, wobei nur bei vier Versuchspersonen eine Erhöhung beider Hormonwerte feststellbar war. Änderungen des Insulin -bzw. Glukagonspiegels nach Verabreichung von Naloxon sind demnach als zufällig zu betrachten und nicht auf eine spezifische Wirkung des Pharmakons zurückzuführen.

Abb.8

Insulinspiegel ohne  und nach  Verabreichung
parenteralen Naloxons
 $\mu\text{E/ml}$

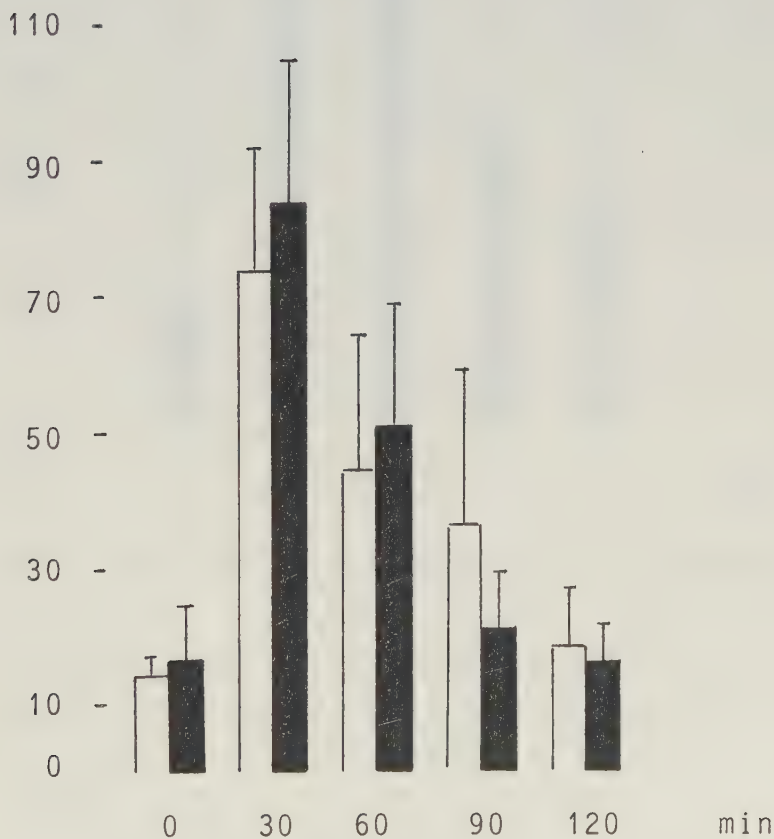
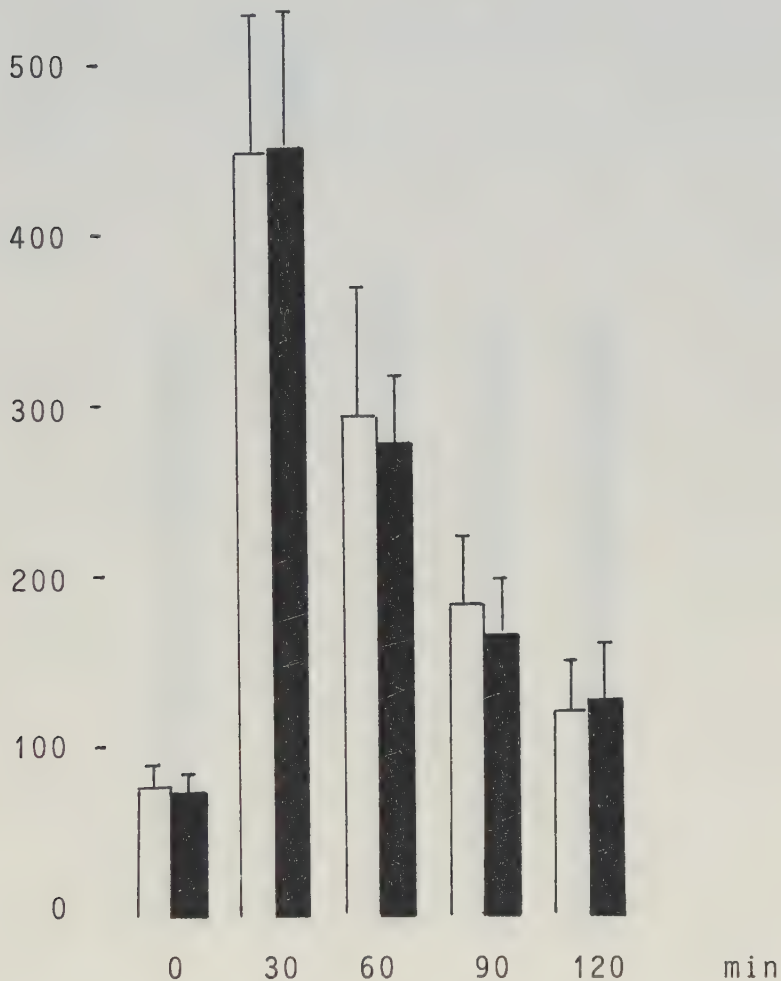


Abb.9

Glukagonwerte am Placebotag  im Vergleich zu denen
des Naloxonversuchs 
pg/ml



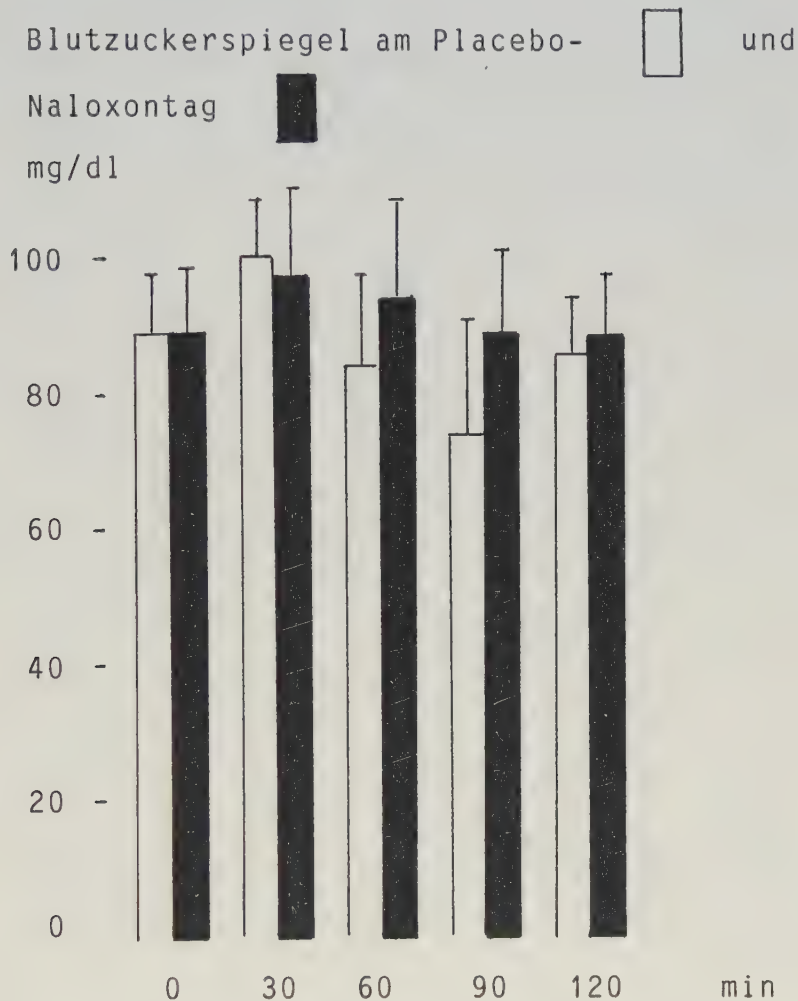
6. Blutzucker (Abb.10,Tab.9 im Anhang)

Der Blutzuckerspiegel wurde zum Zeitpunkt 0` als 88.6 ± 19.1 mg/dl bestimmt und lag somit nahe dem Basalwert des Placebotags.

Naloxongabe führte zu einer geringen Konzentrations-
erhöhung nach 60 Minuten auf 94.4 ± 28.1 mg/dl,wobei
dies nicht als Ergebnis der Naloxonwirkung interpre-

tiert werden sollte, sondern als Ausdruck der intra- und interindividuellen sowie der Meßschwankung zu verstehen ist.

Abb.10



7. β -Endorphin (Abb.11,Tab.10 im Anhang)

Der β -Endorphin-Basalspiegel lag in demselben Normbereich wie am Placebotag. Es wurde ein Mittelwert von 16.0 ± 11.6 pg/ml bestimmt.

Nach Applikation parenteralen Naloxons konnte ein Anstieg auf 30.1 ± 18.0 pg/ml nach 60 Minuten verzeichnet werden. Dieser Wert lag über dem zeitgleichen

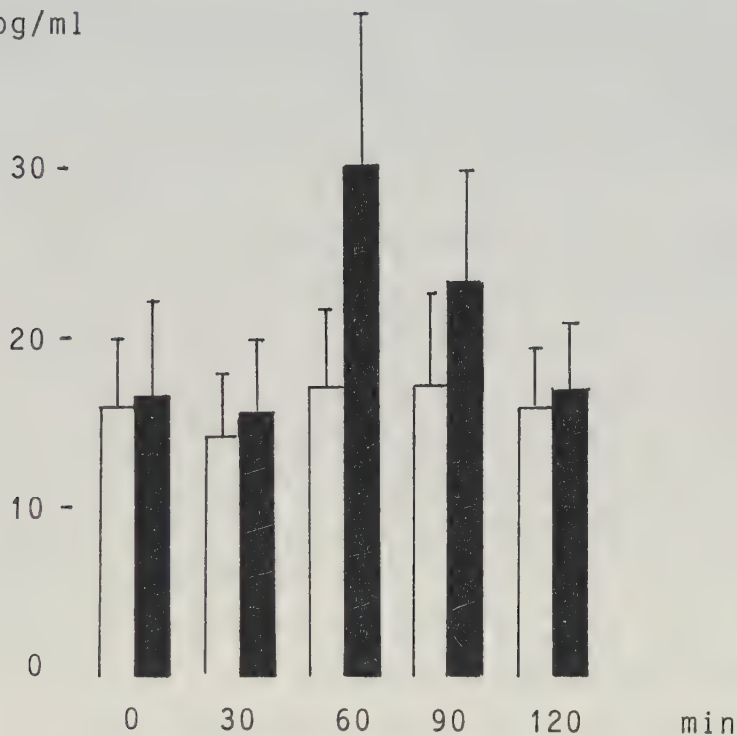
Wert des Placeboversuchs($p < 0.01$ nach Wilcoxon-Test,
 $p < 0.01$ nach T-Test).

Abb.11

β -Endorphinkonzentrationen ohne
Applikation von Naloxon

□ und nach ■

pg/ml



Kein Proband berichtete während oder nach den Versuchen
über Modifikationen seines subjektiven Wohlbefindens.

D. Diskussion

I. Bisher beschriebene hormonelle Veränderungen beim Adipösen - Vergleich mit Normalgewichtigen

Zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten auf dem Sektor
der Adipositasforschung haben sich mit dem Problem
der endokrinologischen Veränderungen bei Obesitas

beschäftigt und zu oftmals widersprüchlichen Ergebnissen geführt.

1. ACTH

Erhöhte basale ACTH-Konzentrationen bei Adipösen beschrieb S l a w n o w 1977. Nach Stimulation mit Insulin konnte er einen verminderten Anstieg bei den untersuchten Fettsüchtigen im Vergleich zu einer normalgewichtigen Kontrollgruppe verzeichnen.

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie zeigte normale ACTH-Basal- und physiologische Stimulationswerte nach Verabreichung einer TRH-Infusion.

2. Cortisol

Pathologisch erhöhte basale Cortisolwerte wurden von K o p e l m a n 1979 , normale Basalwerte des Plasma-Cortisols von B r a y 1976 , G a l v a o - T e l e s 1976 und G e n a z z a n i 1978 beschrieben. Auf Stimuli wie Insulin-Hypoglykämie wurde von B r a y 1976 , S l a w n o w 1977 und K o p e l m a n 1979 eine verminderte, von J u n g 1982 eine gesteigerte Cortisolantwort gefunden.

Bei der Untersuchung der vorgestellten Probanden wurden Normalwerte der basalen Plasma-Cortisolkonzentration bei neun Versuchspersonen, subnormale Werte bei einer weiblichen Versuchsperson und normale Anstiege nach TRH-Infusion gesehen.

Veränderungen der Hypophysen-Nebennierenachse konnten für ACTH und Cortisol bei der hier untersuchten adipösen Patientengruppe nicht beobachtet werden.

3. TSH, T_4 und T_3

Hinsichtlich der Schilddrüsenhormon-Veränderungen herrscht bei den Autoren, die sich mit der thyreoidalen Funktion bei Adipositas beschäftigt haben, Einigkeit. Von ihnen wurden durchweg normale Werte für basales TSH, T_4 und T_3 gefunden (B r a y 1976 , S c r i b a 1976 , W i l c o x 1977 , B e y e r 1983). Auf Stimu-

lation mit TRH antworteten die Fettsüchtigen mit normalem Anstieg der oben genannten Hormone (C a r l s o n 1977).

Die vorliegende Studie konnte ebenfalls keine Auffälligkeiten der basalen und/oder stimulierten Schilddrüsenhormon-Sekretion aufzeigen. Nach TRH-Gabe reagierte nur ein weiblicher Proband mit einem subnormalen TSH-Anstieg. Bei allen anderen Versuchspersonen war eine ausreichende Erhöhung der TSH-Ausschüttung feststellbar. Dieses Ergebnis steht mit den Untersuchungen der oben erwähnten Autoren im Einklang. Die Schilddrüsenfunktion scheint bei Adipositas unverändert zu sein.

4. Prolaktin

Prolaktin ist eines der Hormone, welches hinsichtlich eines möglicherweise modifizierten Sekretionsmusters bei Fettsucht intensiv studiert worden ist. Adipöse sollen normale basale PRL-Spiegel aufweisen (C a r l s o n 1977 , W i l c o x 1977 , C a v a g n i n i 1979). Anstiegswerte der Prolaktin-Sekretion nach TRH-Gabe sind als normal (C a r l s o n 1977 , W i l c o x 1977 , C a v a g n i n i 1979) oder erniedrigt (K o p e l m a n 1979 , J u n g 1982) beschrieben worden.

Die durchgeführten Tests dieser Arbeit zeigten bei den Probanden beiderlei Geschlechts sowohl Basal- als auch Stimulationswerte nach TRH-Applikation, die ausnahmslos im Normbereich lagen.

5. STH

Es wurde beschrieben, daß das basale Serum-STH bei Fettsüchtigen im subnormalen (C o p i n s c h i 1967 , S l a w n o w 1977) oder normalen Bereich (K o p e l m a n 1979) liegt.

Im Vergleich zu normalgewichtigen Personen weisen Adipöse eine relativ verminderte STH-Antwort auf Stimuli wie Insulin-Hypoglykämie (S l a w n o w 1977 , K o p e l m a n 1979) oder Arginin (C o p i n s c h i

1967 , R a b i n o w i t z 1967) auf.

Die eigenen Untersuchungen zeigten bei allen Probanden unauffällige Werte der basalen und Arginin-stimulierten STH-Ausschüttung, so daß bei den hier getesteten Adipösen keine gravierende Störung im STH-Haushalt vorzuliegen scheint.

6. Insulin und Glukagon

Basale Insulinwerte sind bei Fettsüchtigen als normal (G l a s s 1981) oder erhöht (R a b i n o w i t z 1967 , B r a y 1976 , S t a r k e 1982 , B e y e r 1983) beschrieben worden.

Stimulation der Insulinsekretion mit Arginin führte zu einer erhöhten oder normalen (B a g d a d e 1967 , B r a y 1976 , S a n t i a g o 1977) Ausschüttung dieses Hormons.

Die Basalwerte unseres untersuchten Probandenkollektivs lagen durchweg im Normbereich und stiegen nach Arginin-gabe auf normale Gipfelwerte an.

Eine Erklärung, warum wir bei keiner unserer stark Übergewichtigen Versuchspersonen einen erhöhten Insulin-Nüchternspiegel nachweisen konnten, läßt sich aus der Kenntnis der Beziehungen zwischen Körpergewicht und Insulinsekretion neuerer Untersuchungen zur Fettgewebsmorphologie gewinnen. B j ö r n t o r p et al. stellten 1971 fest, daß eine negative Korrelation des Nüchterninsulinspiegels zur Fettzellzahl besteht, während eine positive Korrelation zum Fettzelldurchmesser gefunden wurde. Da der Fettzelldurchmesser nur teilweise mit dem Index des relativen Körpergewichts korreliert, könnte auch dieser Befund erklären, daß die Aussagen verschiedener Untersucher zur Korrelation zwischen Insulinsekretion und relativem Körpergewicht divergieren.

Andere Autoren messen den Fettsuchtstypen größere Bedeutung zu als dem Übergewicht. V a g u e (1974)

beschrieb, daß der Hyperinsulinismus beim androiden Typ der Adipositas relativ stärker ausgeprägt ist als beim gynoiden Fettsuchstyp.

Eine dritte Erklärungsmöglichkeit ergibt sich aus dem Zusammenhang von aktuellem Ernährungszustand und dem Insulinspiegel. Adipöse mit Striae rubrae (Striae rubrae als Ausdruck einer raschen aktuellen Gewichtszunahme) weisen eine stärkere Insulinsekretion als ältere Adipöse in einer stationären Phase der Fettsucht auf.

Da bei allen der von uns untersuchten Probanden eine lange Adipositasanamnese bestand - mindestens 10 Jahre - und keiner der Patienten mit Striae rubrae imponierte, könnte hier ein Ansatzpunkt zur Deutung des unauffälligen Nüchterninsulinspiegels der vorgestellten Versuchspersonen sein.

Der Basalspiegel des Glukagons wurde bei Adipösen häufig erhöht gefunden (B r a y 1976 , S t a r k e 1982 , B e y e r 1983). Auf Argininstimulation wurden höhere Anstiegswerte im Vergleich zu normalgewichtigen Kontrollpersonen gemessen (K a l k h o h h 1973) . Unsere Ergebnisse weisen weder erhöhte Glukagon-nüchternkonzentrationen noch gesteigerte Stimulationswerte bei dem hier untersuchten Probandenkollektiv nach. Dies liegt zum einen an der großen interindividuellen Streubreite der basalen Glukagonspiegel (60-200 pg/ml) bei kleineren Untersuchungsreihen. Zum anderen ist Glukagon ein glucoseabhängiges Hormon und somit könnten Unterschiede in der Vorernährung der Probanden unserer und vorangehender Studien für diese kontroversen Ergebnisse verantwortlich sein (B r a y 1976). Kohlenhydratreiche Kost, welche die Glukagonsekretion supprimiert, führte daher zu veränderten Basal- und Stimulationswerten.

Überlegungen zum Glukagonnachweis liefern weitere Erklärungsansätze. Glukagon wird mit einem Antikörper gemessen, der für die C-terminale Aminosäuresequenz 18-29 des Hormons spezifisch ist. Diese Aminosäurefolge ist beim pankreatischen Glukagon dem Antikörper frei zugänglich. Entero-Glukagon, ein gastrointestinales Hormon der Sekretingruppe, hat an der 29. Aminosäure eine Extension von 8 basischen Aminosäuren, die die C-terminale Sequenz zum größten Teil maskiert, wobei dies nur für extrahiertes - nicht sezerniertes - Glukagon gilt. Extrahiertes Entero-Glukagon reagiert demzufolge nur zu 1% mit Pankreas-Glukagon kreuz. Beim sezernierten Entero-Glukagon liegen die Verhältnisse anders, da von diesem während seiner Sekretion oder ersten Leber- bzw. Nierenpassage die C-terminale Extension abgespalten wird. Daraus folgt, daß Entero- und Pankreas-Glukagon bei Plasmamessungen nicht voneinander unterschieden werden können. Da jedoch für die Sekretion beider Hormone nach Applikation bestimmter Stimuli unterschiedliche oder sogar gegensätzliche Regulationsmechanismen existieren, müssen Aussagen über Veränderungen der Glukagonausschüttung wegen oben erwähnter Differenzierungsschwierigkeiten bei peripheren Messungen kritisch bewertet werden. Die Bedeutung des Glukagons für die Pathophysiologie des endokrin-metabolischen Syndroms der Adipositas ist mithin zur Zeit nicht klar beurteilbar.

7. Blutzucker

Blutzuckerwerte wurden beim Fettsüchtigen als basal unauffällig (G l a s s 1981) oder erhöht (B r a y 1976 , K o m o r o w s k i 1977 , S a n t i a g o 1977) beschrieben. Nach Argininstimulation sind im Vergleich zu Normalgewichtigen verminderte (C o p i n s c h i 1967) oder ähnliche Blutzuckerspiegel (K a l k h o f f 1973 , S a n t i a g o 1977) gemessen worden.

Neun der hier untersuchten Probanden wiesen normale Nüchtern-Blutzuckerspiegel auf. Bei einer Patientin mit schon vorher klinisch nachgewiesenem leichtem Diabetes mellitus lag der Blutzucker-Basalwert um 130 mg/dl. Argininverabreichung führte bei dem vorgestellten Patientenkollektiv weder zu einer Erhöhung noch Erniedrigung der Blutzuckerkonzentrationen.

8. β -Endorphin

Über die β -Endorphinkonzentrationen bei Adipoösen wurde bisher nur eine Studie von G i v e n s 1980 veröffentlicht, der acht fettsüchtige hirsute Frauen auf mögliche Veränderungen im β -Endorphin- und β -Lipotropinhaushalt untersuchte und bei allen Versuchspersonen erhöhte Spiegel dieser Hormone fand.

Das Ergebnis dieser Arbeit bestätigt das nicht. Es konnten bei keinem Probanden gesteigerte β -Endorphin-Basal- oder Stimulationswerte gemessen werden. Die gewonnenen β -Endorphinkonzentrationen lagen eher im unteren Normbereich.

Die Vergleichbarkeit unserer Studie mit der G i v e n s wird durch Unterschiede des Patientenkollektivs und der Untersuchungsmethodik eingeschränkt. Bei G i v e n s Probanden handelte es sich um acht hirsute, hyperandrogene, oligoamenorrhoeische Frauen im Alter von 18 bis 35 Jahren. Die Versuchspersonen dieser Arbeit waren weder einheitlichen Geschlechts noch Alters und wiesen keine offensichtlichen hormonellen Störungen auf.

Weitere Unterschiede zwischen der G i v e n s schen und unserer Versuchsdurchführung betreffen die Genauigkeit und Anzahl der Blutentnahmen. Während G i v e n s pro Patient nur eine Blutprobe zu einem nicht genau definierten Zeitpunkt (zwischen 9.00 und 15.00 Uhr) entnahm, wurden unsere Proben ab 8.00 Uhr morgens in exakt halbstündlichen Abständen gewonnen, so daß alle Patienten die Versuche um 10.30 Uhr beendet hatten. Da ein zirkadianer Rhythmus der β -Endorphinsekretion bekannt ist (D e n t 1981 ,

P e t r a g l i a 1983), könnten durch diese unterschiedlichen Testmodi Wertedifferenzen entstanden sein.

Überdies wurde in der Studie G i v e n s `nichts über mögliche Kreuzreaktivitäten mit β -Endorphinverwandten Hormonen (α - und δ -Endorphin, Dynorphin, Enkephalinen, ACTH, Melanozyten-Stimulierendes-Hormon) seines verwendeten Radioimmunoassays berichtet. Unser β -Endorphin-Antikörper wies keine Kreuzreaktivitäten mit den oben genannten Hormonen auf.

Weiterhin ist die hohe Standardabweichung (77 ± 21 fm/ml) in G i v e n s `Arbeit zu bemerken, welche auf beachtliche Streubreiten der von ihm gemessenen β -Endorphinkonzentrationen hinweist.

Schlußfolgerungen auf der Basis der G i v e n s schen Untersuchung sollten nur bedingt gezogen werden.

II. Bekannte Unterschiede der Naloxonwirkung beim Adipösen im Vergleich zum Normalgewichtigen

Obwohl viele Arbeiten hinsichtlich des Naloxoneffekts auf verschiedene Hormone vorliegen, ist keine Studie bekannt, die sich mit der Wirkung dieses Medikaments bei Fettsüchtigen beschäftigt. Als Vergleichsarbeiten können daher nur Untersuchungen an Normalgewichtigen herangezogen werden.

1. ACTH

Bisher sind lediglich zwei Studien, die die Naloxonwirkung auf die ACTH-Sekretion beschreiben, veröffentlicht worden (V o l a v k a 1979 , S e r r i 1981). Zwar schlossen zahlreiche Autoren aufgrund nachgewiesener erhöhter Cortisolwerte auf eine zwangsläufig gesteigerte ACTH-Ausschüttung, doch waren dies nur Vermutungen.

S e r r i und V o l a v k a zeigten als einzige direkt

gemessene Erhöhungen der ACTH-Konzentration nach Naloxon-dosen von 8 und 20 mg/d auf.

Bei den vorgestellten adipösen Probanden unserer Untersuchung konnte ebenfalls demonstriert werden, daß die ACTH-Sekretion nach Naloxongabe anstieg - ein Effekt, der die erhöhten Plasma-Cortisolwerte nach Naloxonverabreichung erklärt.

2. Cortisol

Studien an Normalgewichtigen haben gezeigt, daß die Cortisolkonzentration im Plasma nach Naloxonapplikation ansteigt (V o l a v k a 1979 , M o r l e y 1980 , D e l i t a l a 1981 , N a b e r 1981 , C o h e n 1983). Dabei wurden Naloxondosen von 8 mg/d bis 6 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Wählte man geringere Dosen (0.4 bis 1.6 mg/d), so blieb dieser Effekt aus (S p i l l e r 1980 , W a k a b a y a s h i 1980 , B r i g h t 1983).

Die vorliegende Arbeit zeigt, daß bei den untersuchten Fettsüchtigen bereits eine Naloxondosis von 2 mg/d eine stimulierende Wirkung auf die Cortisolsekretion ausübte. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den oben beschriebenen Untersuchungen an Normalgewichtigen, bei denen nach solch geringer Naloxondosis keine Veränderung der Cortisolausschüttung meßbar war.

3. TSH, T_4 und T_3

Die Gabe von Naloxon hatte selbst in hohen Dosen (20 mg/d, 0.2, 2, 5 mg/kg Körpergewicht) laut der bisherigen Veröffentlichungen (M e i t e s 1980 , D e l i t a l a 1981) keinen Einfluß auf die TSH- und Schilddrüsenhormonausschüttung. Auch nach Stimulation mit TRH ließen sich keine Veränderungen durch Naloxon provozieren.

Bei den hier getesteten Adipösen konnten ebenfalls keine Modifikationen der TSH-, T_4 - oder T_3 -Sekretion gefunden werden. Naloxon wirkt demnach weder in hohen noch geringen Dosen auf die hypophyse-thyreoidale Achse.

4. Prolaktin

Die meisten Untersuchungen, die sich mit dem Naloxon-effekt auf die Prolaktin-Sekretion beschäftigt haben, wiesen unveränderte Spiegel dieses Hormons nach Naloxongabe nach (J a n o w s k y 1978 , M o r l e y 1980 , N a b e r 1980 , S p i l e r 1980 , W a k a b a y a s h i 1980 , D e l i t a l a 1981 , T o l i s 1982 , C o h e n 1983). Dabei wurden Naloxondosen von 0.4 bis 20 mg/d verabreicht. Nur wenige Untersucher beschrieben nach Applikation von Naloxon eine Erniedrigung der Prolaktin-Konzentration (R u b i n 1979 , S e r r i 1981), wobei Dosen von 8 mg/d bis 5 mg/kg Körpergewicht gegeben wurden.

Die vorliegende Studie zeigte bei den untersuchten Fettsüchtigen einen deutlichen Anstieg der Prolaktinwerte nach Gabe des Medikaments - ein bisher noch nicht beschriebenes Resultat, welches auf Veränderungen im PRL-Haushalt bei Adipösen hindeutet. Ob Naloxon direkt durch Modulation der hypophysären PRL-Freisetzung oder indirekt durch Beeinflussung der inhibitorischen Dopaminaktivität im Hypothalamus wirkt, ist heute noch nicht sicher zu beantworten.

5. STH

Die meisten Studien hinsichtlich der Wirkung parenteralen Naloxons auf die STH-Ausschüttung konnten keinen Effekt dieses Pharmakons auf die STH-Sekretion aufzeigen (M o r l e y 1980 , W a k a b a y a s h i 1980 , D e l i t a l a 1981 , N a b e r 1981 , T o l i s 1982). Die Minimaldosis des Naloxons betrug 1.6, die verabreichte Höchstdosis 20 mg/d. Einige Untersucher beschrieben einen Abfall der STH-Konzentration nach Naloxongabe (M e i t e s 1980 , S e r r i 1981) in Dosen von 8 mg/d bis 5 mg/kg Körpergewicht.

Die eigenen Ergebnisse bei Adipösen zeigten eine gegenteilige Wirkung des Medikaments. Statt einer Erniedrigung bzw. Konstanthaltung der STH-Werte konnte hier ein Anstieg der STH-Sekretion verzeichnet werden, der auf einen

möglicherweise veränderten STH-Haushalt bei Fettsüchtigen schließen läßt. Bemerkenswert ist auch, daß dieser Naloxoneffekt schon bei niedriger Dosis eintritt.

6. Insulin und Glukagon

Über die Naloxonwirkung auf die Insulinsekretion wurden bisher nur wenige Arbeiten vorgestellt. Morley konnte 1980 von einem Anstieg der Insulinkonzentration nach Gabe von 10 mg Naloxon i.v. bei Normalgewichtigen berichten. Reid (1981) und Feldman (1983) wiesen nach, daß nach intravenöser Applikation von β -Endorphin erhöhte Insulinwerte meßbar sind. Dieser Effekt war durch Naloxon nicht aufhebbar.

Unsere Untersuchung an fettsüchtigen Patienten konnte keine Naloxonwirkung auf den Insulinspiegel nachweisen, da sich die Placebo- und Naloxonwerte nicht unterschieden. Bright beschrieb 1983, daß 1.2 mg Naloxon keinen Einfluß auf die Glukagonausschüttung beim Normalgewichtigen hatte. Andere Arbeiten, die sich mit der Naloxonwirkung auf Glukagon beschäftigt haben, sind nicht bekannt. Reid (1981) und Feldman (1983) zeigten, daß nach Injektion von β -Endorphin i.v. eine Erhöhung der Glukagonwerte meßbar war; allein wie beim Insulin konnte dies durch Naloxongabe nicht antagonisiert werden. Bei dem hier vorgestellten obesen Patientenkollektiv waren keine Veränderungen der Glukagonspiegel nach Naloxonverabreichung zu verzeichnen.

7. Blutzucker

Wakabayashi (1980) und Serrri (1981) konnten am Normalgewichtigen nachweisen, daß Naloxongabe keinen Einfluß auf den Blutzuckerspiegel hat. Es wurden Naloxondosen von 1.6 und 8 mg/d appliziert.

Unsere Untersuchung bestätigt die Ergebnisse der oben genannten Autoren. Wir konnten bei den fettsüchtigen Probanden keine Veränderungen der Blutglucosewerte sehen.

8. β -Endorphin

Derzeit liegt lediglich eine Veröffentlichung über die

Naloxonwirkung auf das Plasma- β -Endorphin vor (N a - b e r 1981). Sie zeigt, daß die Gabe von 8 mg parenteralem Naloxon beim Normalgewichtigen keinen Effekt auf den Plasma- β -Endorphinspiegel ausübt.

Bei den hier getesteten adipösen Patienten konnte jedoch nach Verabreichung von nur 2 mg Naloxon ein deutlicher Anstieg der β -Endorphinkonzentration im Plasma gemessen werden. Dabei handelte es sich am ehesten um reaktive Veränderungen durch Opiatrezeptorblockade des Naloxons.

Die von G i v e n s beschriebenen gesteigerten β -Endorphinwerte bei Adipösen, die eventuell in kausalem Zusammenhang mit der Genese der Fettsucht stehen sollen, konnten in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Die hier gemessenen β -Endorphinkonzentrationen lagen eher im unteren Normbereich. Die Behauptung, erhöhte periphere β -Endorphinwerte seien bei der Entwicklung der Adipositas ursächlich, kann durch unsere Ergebnisse nicht unterstützt werden. Es handelt sich bei den von G i v e n s aufgezeigten erhöhten β -Endorphinwerten wohl mehr um mögliche - aber nicht zwangsläufige - Folgeerscheinungen der Obesitas. Dagegen kann eine neuroendokrinologische hypothalamisch-hypophysäre Regulationsstörung als Ursache der Fettsucht nicht ausgeschlossen werden.

III. Schlußfolgerungen aus den vorgestellten Beobachtungen

Die Wirkung des Opiatantagonisten Naloxon auf die Ausschüttung der von uns gemessenen Hormone ist bei Obesen im Vergleich zu normalgewichtigen Kontrollgruppen anderer Untersuchungen verändert.

So konnten bei den Adipösen dieser Studie gesteigerte ACTH-, Cortisol-, Prolaktin-, STH- und β -Endorphinspiegel schon nach geringer Naloxondosis verzeichnet werden,

Ergebnisse, die bei normalgewichtigen Probanden vorangehender Untersuchungen nicht gefunden wurden.

Der Anstieg des Plasma-Cortisols ist offenbar die Folge der ebenfalls erhöhten ACTH-Ausschüttung. Da davon auszugehen ist, daß ACTH und β -Endorphin von einem gemeinsamen größeren Precursor-Molekül stammen, ist es nicht überraschend, daß Opiatantagonisten wie Naloxon einen Effekt auf die hypophyseocorticotrope-Achse ausüben.

M o r l e y (1980) schloß daraus, daß die Blockade der Opiatrezeptoren zu einer erhöhten β -Endorphinsekretion führen könnte, um diese Blockade kompetitiv zu beseitigen; diese gesteigerte β -Endorphinfreisetzung wäre dann mit einer parallelen ACTH-Ausschüttung aufgrund der äquimolaren Co-Synthese beider Hormone verbunden. Als Folge der erhöhten ACTH-Konzentration käme es dann auch zu gesteigerten Cortisolwerten.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung bestätigen jenes. Gemeinsam mit einer erhöhten ACTH-Freisetzung wurde ein Anstieg der β -Endorphinwerte verzeichnet.

Neu ist die Beobachtung, daß Naloxon in der hier verabreichten Dosis einen sekretionsfördernden Effekt auf ACTH und Cortisol hatte. Beim Normalgewichtigen konnten andere Autoren mit vergleichbaren Naloxongaben keine Veränderungen im Sekretionsmuster der beiden Hormone provozieren.

Naloxon hatte in der vorliegenden Studie zudem einen sekretionsfördernden Einfluß auf Prolaktin und STH. Daß Morphin und endogene Opiate eine Wirkung auf die Freisetzung dieser Hormone haben, wurde von verschiedenen Untersuchern beschrieben (T o l i s 1975 , B r u n i 1977 , v a n V u g t 1978). Man weiß heute, daß PRL unter inhibitorischer Kontrolle hypothalamischen Dopamins steht. Opiate können die Dopaminaktivität im Zentralnervensystem und in der Hypophyse herabsetzen und damit die Prolaktin-Ausschüttung fördern. Naloxon müßte demnach einen PRL-sekretionshemmenden

Effekt ausüben. Beim Normalgewichtigen wurde dies durch die Arbeiten von J a n o w s k y (1978) und R u b i n (1979) bestätigt.

Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen stehen die hier gewonnenen Ergebnisse bei Adipösen. Die Probanden dieser Untersuchung reagierten alle mit einem deutlichen PRL-Anstieg nach Naloxongabe.

Ähnliche Resultate konnten beim Normalgewichtigen für STH verzeichnet werden. S e r r i und S p i l e r wiesen 1981 bei ihren Versuchspersonen verminderte STH-Antworten nach Naloxonverabreichung nach. Die von uns untersuchten obesen Patienten reagierten auf die intravenöse Applikation von Naloxon mit einer Erhöhung der STH-Konzentrationen. Die gezeigten Steigerungen der ACTH-, Cortisol-, β -Endorphin-, Prolaktin- und STH-Werte bei Adipösen im Vergleich zu normalgewichtigen Kontrollgruppen vorausgehender Studien, bei denen kein oder sogar hemmender Effekt des Opiatantagonisten Naloxon verzeichnet wurde, lassen an neuroendokrinologische Veränderungen im hypothalamo-hypophysären System bei Adipositas denken. Eine gesteigerte Empfindlichkeit für Naloxon scheint zumindest vorzuliegen.

Auf die pankreatischen und thyreoidalen Hormone hatte die Verabreichung parenteralen Naloxons keinen meßbaren Effekt. Obwohl B r u n i 1979 in den D-Zellen des menschlichen Pankreas β -Endorphin nachwies und R e i d (1981) und F e l d m a n (1983) einen Insulin- und Glukagonsekretionssteigernden Einfluß des β -Endorphins beschrieben, hatte eine anschließende Naloxoninjektion keine aufhebende Wirkung. Das läßt sich über eine möglicherweise zu geringe Naloxondosis aber auch über eine Nicht- μ -Rezeptor-vermittelte- β -Endorphinwirkung erklären. Falls dies so ist, müßten extrem hohe Naloxondosen verabreicht werden, um diese Rezeptoren zu blockieren. Eventuell wirkt β -Endorphin am Pankreas auch über Wege, die nicht durch Opiatrezeptoren vermittelt werden.

E. Zusammenfassung

In der Literatur wird als Ursache der Adipositas-entstehung oftmals eine hypothalamisch-hypophysäre Regulationsstörung angegeben, welche zu bestimmten Veränderungen des hormonalen Profils bei Fettsüchtigen führen soll.

Besondere Bedeutung wurde dabei in neuerer Zeit dem endogenen Opiatsystem zugemessen, weil erhöhte Spiegel von β -Endorphin bei Obesen nachgewiesen wurden. Da die Endorphine als zerebrale Neurotransmitter fungieren, wird ein veränderter endogener Opiathaushalt zu Sekretionsabnormalitäten anderer - besonders hypophysärer - Hormone führen.

Ob die Endorphine

a. direkt via spezifische Opiatrezeptoren an endokrinen Organen angreifen

oder

b. über Modulation der Aktivität anderer Neurotransmitter (z.B. Dopamin) wirken, ist bis heute nicht hinreichend geklärt.

Falls veränderte β -Endorphinspiegel der Adipositas ursächlich sind, müßten die daraus resultierenden Modifikationen im Hormonhaushalt bei Fettsüchtigen durch Verabreichung eines spezifischen Opiatantagonisten wie Naloxon zumindest teilweise aufhebbar sein.

Bei der vorgestellten Untersuchung wurden keine pathologischen Basalkonzentrationen der Hormone ACTH, Cortisol, TSH, T_4 , T_3 , Prolaktin, STH, Insulin und Glukagon gemessen.

Im Gegensatz zu einem anderen Autor, der gesteigerte β -Endorphinspiegel bei fettsüchtigen Frauen nachwies, waren bei unseren Probanden ausschließlich normale β -Endorphinwerte zu verzeichnen. Trotzdem kann eine Störung der 24-h-Sekretion dieses Hormons nicht ausgeschlossen werden.

Stimulation der Hormonfreisetzung durch TRH und Argininhydrochlorid provozierte bei den getesteten Adipösen subnormale Prolaktin- und STH-Antworten. Die Sekretion der anderen Hormone erwies sich als der normalgewichtiger Kontrollpersonen vorausgehender Studien vergleichbar.

Die Applikation von Naloxon erhöhte sowohl die PRL- als auch STH-Antwort auf die Stimuli TRH und Argininhydrochlorid - ein Ergebnis, das bei Normalgewichtigen nicht gesehen wird. Wir schließen daraus, daß die verminderte PRL- und STH-Antwort beim Obesen zumindest teilweise durch erhöhte Spiegel endogener Opiate verursacht wird.

F. Anhang

Tabellenverzeichnis

Tabelle I

Geschlecht, Alter, Körpergewicht, Körperlänge und
%-Übergewicht nach Broca des untersuchten Patienten-
kollektivs

Patient	Alter	Körper- gewicht	Körper- länge	Übergewicht nach Broca
	Jahre	kg	cm	% ü. Broca Index
Pat 1 ♂	49	85	168	25
Pat 2 ♂	50	111	172	35
Pat 3 ♂	20	159	182	93
Pat 4 ♀	40	104	170	65
Pat 5 ♀	35	88	168	44
Pat 6 ♀	56	70	144	75
Pat 7 ♀	50	108	164	87
Pat 8 ♀	51	85	170	35
Pat 9 ♀	55	85	150	88
Pat 10 ♀	57	82	170	30

mittleres Alter $\bar{A}$ = 46 Jahre

mittleres Körpergewicht $\overline{KG}$ = 98 kg

mittlere Körperlänge $\overline{KL}$ = 165 cm

mittleres Übergewicht nach Broca $\bar{U}$ = 58 %

Tabelle II

ACTH-Werte des Placebotags verglichen mit denen des Naloxonversuchs in pg/ml

a. ohne Naloxon

	1.Pat.	2.Pat.	3.Pat.	4.Pat.	5.Pat.
0`	25.4	15.6	24.5	17.2	13.7
30`	32.9	18.9	25.7	12.6	0.1
60`	29.0	24.8	45.0	11.1	0.1
90`	22.8	24.4	37.3	19.3	16.1
120`	23.2	23.4	34.6	15.3	14.3

	6.Pat.	7.Pat.	8.Pat.	9.Pat.	10.Pat.
0`	42.4	8.0	0.1	10.9	14.7
30`	36.9	11.2	0.1	13.7	21.6
60`	50.9	12.8	3.8	13.6	24.5
90`	50.7	9.5	9.6	7.3	23.6
120`	49.5	8.0	4.4	6.6	20.2

statistische Mittelwerte $\bar{x}$:	0`	17.3	+	11.5
	30`	17.4	+	12.4
	60`	24.8	+	15.2
	90`	22.1	+	13.5
	120`	20.0	-	13.9

b. mit Naloxon

	1.Pat.	2.Pat.	3.Pat.	4.Pat.	5.Pat.
0`	19.9	16.9	38.3	14.2	0.1
30`	27.9	28.1	36.7	16.1	16.0
60`	22.2	35.8	49.2	15.1	15.9
90`	20.3	23.0	32.9	13.3	32.9
120`	16.6	20.3	44.9	12.9	0.1

	6.Pat.	7.Pat.	8.Pat.	9.Pat.	10.Pat.
0`	44.9	11.7	11.9	4.4	21.8
30`	58.8	21.0	15.5	14.1	32.5
60`	54.3	17.3	24.3	18.1	36.8
90`	51.1	9.9	22.4	11.5	43.3
120`	43.5	8.2	27.3	15.9	26.9

statistische Mittelwerte $\bar{x}_N$:	0`	18.4	+	13.9
	30`	26.7	+	13.8
	60`	28.9	+	14.3
	90`	26.1	+	13.8
	120`	21.7	-	14.4

Tabelle III

Cortisolwerte am Placebotag gegen Cortisol-
konzentrationen des Naloxontests in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$

a. ohne Naloxon

	1.Pat.	2.Pat.	3.Pat.	4.Pat.	5.Pat.
0`	16.8	9.3	9.9	11.5	11.8
30`	21.0	6.4	9.2	8.5	8.9
60`	24.2	13.3	28.7	10.2	11.7
90`	18.7	16.8	23.1	13.9	24.6
120`	17.7	9.5	16.3	20.4	18.1

	6.Pat.	7.Pat.	8.Pat.	9.Pat.	10.Pat.
0`	12.0	17.8	6.7	8.9	13.4
30`	9.6	25.6	4.6	12.1	9.3
60`	12.9	34.6	14.6	17.9	18.2
90`	11.5	20.3	17.7	17.3	21.1
120`	14.5	12.3	19.1	16.1	11.7

statistische Mittelwerte $\bar{x}$:	0`	11.8	+	3.5
	30`	11.5	+	6.6
	60`	18.6	+	8.1
	90`	18.5	+	4.0
	120`	15.6	-	3.5

b. mit Naloxon

	1.Pat.	2.Pat.	3.Pat.	4.Pat.	5.Pat.
0`	9.8	7.7	15.8	21.5	11.3
30`	15.9	14.8	15.4	16.3	9.8
60`	21.4	20.3	32.5	--	15.7
90`	21.3	16.3	22.3	25.9	43.2
120`	17.2	12.9	20.8	22.5	38.8

	6.Pat.	7.Pat.	8.Pat.	9.Pat.	10.Pat.
0`	11.3	19.9	4.8	14.3	11.0
30`	7.7	22.1	7.5	20.0	20.3
60`	13.1	36.3	18.6	27.5	27.7
90`	13.4	22.2	16.5	18.0	32.9
120`	10.6	12.5	17.9	16.2	31.1

statistische Mittelwerte $\bar{x}_N$:	0`	12.7	+	5.2
	30`	15.0	+	5.2
	60`	23.7	+	7.8
	90`	23.2	+	9.0
	120`	20.1	-	8.9

Tabelle IV

TSH-, T_4 - und T_3 -Konzentrationen am Placebo- und Naloxontag (in $\mu\text{E/ml}$ bzw. $\mu\text{g/dl}$ bzw. ng/dl)

a. ohne Naloxon

		1.Pat.	2.Pat.	3.Pat.	4.Pat.	5.Pat.
TSH	0`	0.0	1.4	2.3	0.0	0.7
	30`	9.0	7.8	10.7	0.6	3.7
T_4	0`	7.0	4.7	8.5	10.6	9.7
T_3	0`	94	132	156	105	149
		6.Pat.	7.Pat.	8.Pat.	9.Pat.	10.Pat.
TSH	0`	1.5	1.0	1.8	0.6	1.0
	30`	9.5	7.7	15.2	2.5	21.1
T_4	0`	6.2	6.7	7.9	7.5	6.3
T_3	0`	103	127	145	122	140
statistische Mittelwerte $\bar{x}$:						
	TSH	0`	1.0	+	0.7	
		30`	8.5	+	6.4	
	T_4	0`	7.5	+	1.7	
	T_3	0`	127	-	21.1	

b. mit Naloxon

		1.Pat.	2.Pat.	3.Pat.	4.Pat.	5.Pat.
TSH	0`	0.9	1.1	3.9	0.0	0.9
	30`	4.8	9.8	16.8	1.8	6.4
T_4	0`	8.7	5.5	7.3	9.4	9.2
T_3	0`	108	133	138	83	139
		6.Pat.	7.Pat.	8.Pat.	9.Pat.	10.Pat.
TSH	0`	1.2	1.7	2.1	1.0	1.1
	30`	5.2	13.9	13.1	4.9	12.4
T_4	0`	6.2	7.0	7.6	9.3	7.2
T_3	0`	102	144	142	153	129
statistische Mittelwerte $\bar{x}_N$:						
	TSH	0`	1.4	+	1.0	
		30`	8.9	+	5.0	
	T_4	0`	7.7	+	1.4	
	T_3	0`	127	-	22.2	

Tabelle V

Prolaktinwerte nach Placebogabe und Naloxonverabreichung in ng/ml

a. ohne Naloxon

	1.Pat.	2.Pat.	3.Pat.	4.Pat.	5.Pat.
0`	1.7	3.0	2.7	5.0	6.8
30`	41.2	33.7	24.7	33.6	33.0
60`	24.2	22.1	15.3	19.1	22.5

	6.Pat.	7.Pat.	8.Pat.	9.Pat.	10.Pat.
0`	3.6	7.0	4.4	5.5	5.5
30`	75.6	32.9	100.5	63.1	52.1
60`	47.9	22.3	58.8	33.7	37.9

statistische Mittelwerte $\bar{x}$:

0`	4.5	$\frac{+}{-}$ 1.8
30`	49.0	$\frac{+}{-}$ 24.1
60`	30.4	$\frac{+}{-}$ 14.0

b. mit Naloxon

	1.Pat.	2.Pat.	3.Pat.	4.Pat.	5.Pat.
0`	1.6	3.8	2.9	3.1	6.4
30`	31.4	49.2	26.2	36.8	56.9
60`	21.8	29.6	16.9	--	30.3

	6.Pat.	7.Pat.	8.Pat.	9.Pat.	10.Pat.
0`	2.8	7.3	21.5	5.4	4.2
30`	105.2	41.4	195.0	63.4	59.0
60`	70.0	23.3	10.4	43.9	40.7

statistische Mittelwerte $\bar{x}_N$:

0`	5.9	$\frac{+}{-}$ 5.8
30`	66.5	$\frac{+}{-}$ 50.4
60`	43.0	$\frac{+}{-}$ 30.0

Tabelle VI

STH-Konzentrationen am Placebotag gegen die des
Naloxonversuchs in ng/ml

a. ohne Naloxon

	1.Pat.	2.Pat.	3.Pat.	4.Pat.	5.Pat.
0`	0.4	0.3	0.7	0.7	2.7
30`	5.5	2.0	11.2	1.1	9.1
60`	10.4	1.7	9.8	19.6	13.8
90`	3.8	0.6	5.6	4.7	8.3
120`	3.4	0.5	2.5	2.2	2.0

	6.Pat.	7.Pat.	8.Pat.	9.Pat.	10.Pat.
0`	0.7	0.9	0.3	0.5	0.1
30`	10.5	1.0	0.5	0.5	2.8
60`	46.2	1.9	0.5	5.3	7.0
90`	20.0	0.7	0.4	4.2	1.6
120`	11.5	0.5	0.8	1.5	0.8

statistische Mittelwerte $\bar{x}$:	0`	0.7	+	0.7
	30`	4.4	+	4.3
	60`	11.6	+	13.5
	90`	5.0	+	5.9
	120`	2.6	-	3.3

b. mit Naloxon

	1.Pat.	2.Pat.	3.Pat.	4.Pat.	5.Pat.
0`	0.6	0.2	0.7	0.5	1.7
30`	16.0	3.2	4.3	0.7	12.2
60`	18.5	4.6	15.7	--	14.2
90`	11.0	1.6	8.9	16.2	19.1
120`	2.8	0.9	5.2	4.0	6.7

	6.Pat.	7.Pat.	8.Pat.	9.Pat.	10.Pat.
0`	0.5	0.5	0.7	0.8	0.1
30`	25.4	2.0	1.0	5.4	0.8
60`	80.0	3.6	3.0	11.9	12.0
90`	32.0	1.0	0.9	4.9	6.1
120`	27.1	0.7	0.7	2.0	1.3

statistische Mittelwerte $\bar{x}_N$:	0`	0.6	+	0.4
	30`	7.1	+	8.2
	60`	18.2	+	23.9
	90`	10.2	+	9.9
	120`	5.1	-	8.0

Tabelle VII

Insulinspiegel ohne und nach Verabreichung
parenteralen Naloxons in $\mu\text{E/ml}$

a. ohne Naloxon

	1.Pat.	2.Pat.	3.Pat.	4.Pat.	5.Pat.
0`	4.4	19.9	22.2	14.4	13.7
30`	20.4	122.2	112.4	60.9	14.5
60`	8.8	75.7	27.6	27.7	39.1
90`	5.6	40.9	18.6	15.9	152.7
120`	4.7	29.2	18.9	16.1	12.2

	6.Pat.	7.Pat.	8.Pat.	9.Pat.	10.Pat.
0`	6.7	21.7	13.1	13.1	12.3
30`	67.5	85.6	107.0	92.0	59.2
60`	12.2	132.8	19.5	85.2	16.7
90`	8.0	79.8	11.9	24.2	7.3
120`	7.8	63.6	8.5	14.7	9.4

statistische Mittelwerte $\bar{x}$:	0`	14.2	+	5.9
	30`	74.2	+	34.8
	60`	44.5	+	40.5
	90`	36.5	+	46.6
	120`	18.5	-	17.3

b. mit Naloxon

	1.Pat.	2.Pat.	3.Pat.	4.Pat.	5.Pat.
0`	4.1	16.1	20.1	8.1	9.7
30`	17.4	122.6	108.4	25.1	108.3
60`	7.2	81.6	23.8	--	36.7
90`	4.3	33.2	20.1	7.3	11.4
120`	4.7	29.3	24.3	6.3	9.1

	6.Pat.	7.Pat.	8.Pat.	9.Pat.	10.Pat.
0`	6.3	15.0	15.8	9.6	61.2
30`	67.1	81.7	147.4	97.3	61.2
60`	29.4	104.5	42.4	105.6	28.1
90`	12.5	59.0	15.0	38.3	9.2
120`	8.8	38.6	11.5	19.3	9.0

statistische Mittelwerte $\bar{x}_N$:	0`	16.6	+	6.5
	30`	83.7	+	41.6
	60`	51.0	+	36.6
	90`	21.0	+	17.3
	120`	16.1	-	11.3

Tabelle VIII

Glukagonwerte am Placebotag verglichen mit denen des Naloxonversuchs in pg/ml

a. ohne Naloxon

	1.Pat.	2.Pat.	3.Pat.	4.Pat.	5.Pat.
0`	33.4	87.3	109.0	102.3	68.5
30`	346.2	441.0	571.0	825.0	464.0
60`	244.0	382.0	456.0	558.0	234.0
90`	120.0	296.0	296.0	298.3	114.0
120`	31.0	220.0	211.0	105.4	95.0

	6.Pat.	7.Pat.	8.Pat.	9.Pat.	10.Pat.
0`	72.9	92.7	66.6	49.2	81.1
30`	329.0	397.2	458.5	258.6	396.9
60`	130.3	240.0	243.0	202.2	255.3
90`	120.4	187.2	160.5	150.2	95.2
120`	117.0	142.8	92.7	88.1	90.4

statistische Mittelwerte $\bar{x}$:	0`	75.8	+	24.7
	30`	448.7	+	157.5
	60`	294.5	+	130.0
	90`	183.8	+	82.2
	120`	119.3	-	57.9

b. mit Naloxon

	1.Pat.	2.Pat.	3.Pat.	4.Pat.	5.Pat.
0`	31.2	72.8	117.0	66.7	75.8
30`	411.7	538.0	610.0	810.0	414.0
60`	232.5	378.0	416.0	--	196.0
90`	90.0	301.0	255.0	173.7	89.0
120`	73.6	285.0	202.0	112.0	82.7

	6.Pat.	7.Pat.	8.Pat.	9.Pat.	10.Pat.
0`	75.2	87.6	73.9	45.2	77.3
30`	350.9	332.2	402.9	275.4	377.3
60`	276.7	232.2	281	193.5	296.9
90`	189.9	129.5	160.6	123.8	125.9
120`	123.5	124.1	97.3	89.8	73.2

statistische Mittelwerte $\bar{x}_N$:	0`	72.3	+	22.9
	30`	452.2	+	158.9
	60`	278.1	+	77.0
	90`	163.8	+	69.3
	120`	126.3	-	67.3

Tabelle IX

Blutzuckerspiegel am Placebo- und Naloxontag
in mg/dl

a. ohne Naloxon

	1.Pat.	2.Pat.	3.Pat.	4.Pat.	5.Pat.
0`	81	90	77	81	71
30`	88	97	75	86	89
60`	81	85	56	75	51
90`	81	78	68	80	60
120`	86	80	70	82	68

	6.Pat.	7.Pat.	8.Pat.	9.Pat.	10.Pat.
0`	73	129	97	98	90
30`	100	152	112	118	87
60`	87	145	83	109	74
90`	74	138	81	90	83
120`	85	127	88	85	92

statistische Mittelwerte $\bar{x}$:	0`	88.7	+	19.1
	30`	100.4	+	22.2
	60`	84.6	+	26.7
	90`	74.3	+	33.4
	120`	86.3	-	16.2

b. mit Naloxon

	1.Pat.	2.Pat.	3.Pat.	4.Pat.	5.Pat.
0`	81	93	63	81	71
30`	79	104	74	72	84
60`	74	96	68	--	72
90`	82	86	71	83	75
120`	80	82	73	79	80

	6.Pat.	7.Pat.	8.Pat.	9.Pat.	10.Pat.
0`	78	132	92	100	95
30`	84	153	113	124	91
60`	88	154	95	124	79
90`	81	149	85	100	75
120`	77	134	92	87	88

statistische Mittelwerte $\bar{x}_N$:	0`	88.6	+	19.1
	30`	97.8	+	25.9
	60`	94.4	+	28.1
	90`	89.3	+	23.9
	120`	88.1	-	18.2

Tabelle X

β -Endorphinkonzentrationen ohne und nach Applikation von Naloxon in pg/ml

a. ohne Naloxon

	1.Pat.	2.Pat.	3.Pat.	4.Pat.	5.Pat.
0`	15.6	19.4	12.1	7.5	23.2
30`	17.7	13.2	9.0	7.6	23.2
60`	13.5	17.0	10.0	5.9	33.6
90`	17.0	7.6	6.9	6.2	20.8
120`	17.7	9.7	10.4	7.3	17.7

	6.Pat.	7.Pat.	8.Pat.	9.Pat.	10.Pat.
0`	16.1	27.0	23.2	10.6	10.1
30`	3.1	26.6	19.4	13.8	11.8
60`	15.2	32.2	19.4	12.5	12.8
90`	25.6	36.3	31.1	11.8	9.7
120`	24.6	26.6	22.5	14.9	8.0

statistische Mittelwerte $\bar{x}$:	0`	16.5	+	7.8
	30`	14.6	+	7.5
	60`	17.2	+	9.1
	90`	17.3	+	10.8
	120`	15.9	-	7.0

b. mit Naloxon

	1.Pat.	2.Pat.	3.Pat.	4.Pat.	5.Pat.
0`	16.8	11.3	6.4	9.4	35.5
30`	13.8	10.7	6.2	11.1	35.0
60`	25.3	28.0	20.4	17.7	64.0
90`	24.6	13.5	2.8	6.2	44.6
120`	15.9	14.2	6.9	3.5	17.7

	6.Pat.	7.Pat.	8.Pat.	9.Pat.	10.Pat.
0`	23.7	22.9	19.9	9.7	4.5
30`	14.2	20.4	24.2	9.7	9.3
60`	33.9	54.3	37.0	16.6	14.9
90`	39.1	33.9	29.8	13.2	13.8
120`	29.1	29.1	23.2	12.5	8.0

statistische Mittelwerte $\bar{x}_N$:	0`	16.0	+	11.6
	30`	15.5	+	8.7
	60`	30.1	+	18.0
	90`	23.3	+	13.3
	120`	16.1	-	8.0

Tabelle XI

Ergebnisauswertung mittels Wilcoxon-Test für
verbundene Stichproben zum Zeitpunkt 60`

ACTH	p < 0.05
Cortisol	p < 0.05
TSH, T ₄ , T ₃	
Prolaktin	p < 0.05
STH	p < 0.01
Insulin	
Glukagon	
Blutzucker	
β-Endorphin	p < 0.01

Tabelle XII

Ergebnisauswertung mittels T-Test nach Student für
gepaarte Stichproben zum Zeitpunkt 60`

ACTH	p < 0.02
Cortisol	p < 0.02
TSH, T ₄ , T ₃	
Prolaktin	p < 0.05
STH	p < 0.05
Insulin	
Glukagon	
Blutzucker	
β-Endorphin	p < 0.01

G. Literaturverzeichnis

A m i r , S . ; B r o w n , Z.W. ; Z a l m a n , A . :
The role of endorphins in stress : evidence and
speculations
Neurosci.Biobeh.Rev. 1 1980 77-86

A t k i n s o n , R.L. :
Naloxone dcreases food intake in obese humans
J.Clin.Endocrin.Metab. 1982 196-198

B a g d a d e , J.D. ; B i e r m a n , E.L. ;
P o r t e , D.Jr. :
The significance of basal insulin levels in the
evaluation of the insulin response to glucose in
diabetic and nondiabetic subjects
J.Clin.endocrin.Metab. 46 1967 1549-1557

B e y e r , J . ; O p p e r m a n n , D . :
Endokrine Veränderungen bei Adipositas und Magersucht
Med.Welt 34 1983 823-828

B j ö r n t o r p , P . ; B e r c h t o l d , P . ;
T i b b l i n , G . :
Insulin secretion in relation to adipose tissue in men
Diabetes 20 1971 65-70

B j ö r n t o r p , P . ; S j ö s t r ö m , L . ;
B e r c h t o l d , P . ; et al. :
Diagnose und Behandlung der Adipositas
Schweiz.Rundschau Med. 60 1971 698

B l o o m , F . ; B a t t e n b e r g , E . ;
R o s s i e r , J . ; L i n g , N . ; L e p p a -
l u o t o , J . ; V a r g o , T.M. ; G u i l l e -
m i n , R . :

Endorphins are located in the intermediate and anterior lobes of the pituitary gland, not in the neurohypophysis

Life Sci. 20 1977 43-48

B o l l e s , R.C. ; F a n s e l o w , M.S. :
A perpetual-defensive-recuperative model of fear and pain

Behav.Brain.Sci. 3 1980 291-323

B r a y , G.A. ; F i s h e r , D.A. ; C h o p r a , I.J. :

Relation of thyroid hormones to body-weight

Lancet 1976 1206-1208

B r a y , G.A. :

Some metabolic effects of obesity

in: The obese patient Philadelphia W.B.Saunders
1976 252-299

B r i g h t , G.M. ; K a i s e r , D.L. ; R o g o l , A.D. ; C l a r k e , W.L. :

Naloxone attenuates recovery from insulin-induced hypoglycaemia in normal men

J.Clin.Endocrin.Metab. 157 1983 213-216

B r u n i , J.F. ; v a n V u g t , D . ; M a r - s h a l l , S . ; M e i t e s , J . :

Effects of naloxone, morphine and methionine enkephalin on serum prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, thyroid stimulating hormone and growth hormone

Life Sci. 21 1977 461-466

C a r l s o n , H.E. ; D r e n i c k , E.J. ,
C h o p r a , I.J. , H e r s h m a n , J.M. :

Alterations in basal and TRH-stimulated serum levels
of thyrotropin, prolactin, and thyroid hormones in
starved obese men

J.Clin.Endocrin.Metab. 45 1977 707-713

C a v a g n i n i , F . ; M a r a s c h i n i , C . ;
P i n t o , M . ; D u b i n i , A . :

Prolactin secretion in obese patients

Lancet 1979 1020

C h r e ´ t i e n , M . , C r i n e , P . ; B e n -
j a n n e t , S . ; S e i d a h , N.G. :

Beta-Lipotropin = Pro-Endorphin in central nervous
system

Effects of hypothalamic hormones and other peptides
edt. by C o l l u e t al. Raven Press N.Y.

1979 237-251

C o h e n , M.R. ; C o h e n , R.M. ; P i c k a r ,
D . ; W e i n g a r t n e r , H . ; M u r p h y ,
D.L. :

High-dose naloxone infusions in normals

Arch.Gen.Psychiatry 40 1983 613-619

C o p i n s c h i , G . ; W e g i e n k a , C . ;
H a i n e , S . ; F o r s h a m , P.H. :

Effect of arginine on serum levels of insulin and
growth hormone in obese subjects

Metabolism 16 1967 485-491

D e l i t a l a , G . ; D e v i l l a , L . ;
A r a t a , L . :

Opiate receptors and anterior pituitary hormone
secretion in man

Effect of naloxone infusion

Acta endocr. 97 1981 150-156

D e n t , R . ; G u i l l e m i n a u l t , C . ;
A l b e r t , L.H. ; P o s n e r , B.I. ; C o x ,
B.M. ; G o l d s t e i n , A . :

Diurnal rhythm of plasma immunoreactive β -endorphin
and its relationship to sleep stages and plasma
rhythms of cortisol and prolactin

J.Clin.Endocrin.Metab. 52 1981 942-947

D u p o n t , A . ; B a r d e n , N . ; C u s a n ,
L . ; M e ´ r a n d , Y . ; L a b r i e , F . ; V a u -
d r y , H . :

β -Endorphin and met-enkephalins: their distribution,
modulation by estrogens und haloperidol, and role
in neuroendocrine control

Fed.Proc. 39 1980 2544-2550

E i d e l b e r g , E . :

Possible actions of opiates upon synapses

Prog.Neurobiol. 6 1976 81-102

F e l d m a n , M . ; K i s e r , R.S. ; U n g e r ,
K.H. ; L i , C.H. :

Beta-Endorphin and the endocrine pancreas
Studies in healthy and diabetic human beings

New Engl.J.Med. 308 1983 349-353

G a l v a o - T e l e s , A . ; G r a v e s , L . ;
B u r k e , C.W. ; F o t h e r b y , K . ; F r a -
s e r , R . :

Free cortisol in obesity ; effect of fasting

Acta endocr. 81 1976 321-329

G e n a z z a n i , A.R. ; P i n t o r , C . ;
C o r d a , R . :

Plasma levels of gonadotropins, prolactin, thyroxine,
and gonadal steroids in obese prepubertal girls

J.Clin.Endocrin.Metab. 47 1978 974-979

G i v e n s , J.R. ; W i e d e m a n n , E . ;
A n d e r s e n , R.N. ; K i t a b c h i , A.E. :
β-Endorphin and β-lipotropin plasma levels in hirsute
women : correlation with body weight
J.Clin.endocrin.Metab. 50 1980 975-976

G l a s s , A.R. ; B i e r m a n , K.D. ; D a h m s ,
W.T. ; B o e h m , T.M. :
Endocrine function in human obesity
Metabolism 30 1981 89-104

G o l d s t e i n , A . :
Opioid peptides (endorphins) in pituitary and brain
Science 193 1976 1081-1086

G r a n d i s o n , L . ; G u i d o t t i , A . :
Stimulation of food intake by muscimol and beta
endorphin
Neuropharmacology 16 1977 533-536

G u i l l e m i n , R . ; V a r g o , T . ; R o s -
s i e r , J . ; M i n i c k , S . ; L i n g , N . ;
R i v i e r , C . ; W a l e , V . ; B l o o m , F . :
β-Endorphin and adrenocorticotropin are secreted
concomitantly by the pituitary gland
Science 197 1977 1367-1369

H ö l l t , V . ; M ü l l e r , O.A. ; F a h l -
b u s c h , R . :
β-Endorphin in human plasma : basal and pathologi-
cally elevated levels
Life Sci. 25 1979 37-44

H o l a d a y , J.W. ; L o h , H.H. :
Endorphin-opiate interactions with neuroendocrine
systems

in : Neurochemical mechanisms of opiates and endorphins
(Adv.Biochem.Psychopharmacol. 20 1979 227-257)
edt. by H.H.Loh and D.H.Ross Raven Press N.Y.

H u g h e s , J . :
Isolation of an endogenous compound from the brain
with pharmacological properties similar to morphine
Brain Res. 88 1975 295-308

I w a m o t o , E.T. :
Opiate actions and catecholamines
in : Neurochemical mechanisms of opiates and endorphins
edt. by H.H.Loh and D.H.Ross 1979 357-407

J a n o w s k y , D . ; J u d d , L . ; H u e y , L . ;
R o i t m a n , N . ; P a r k e r , D . ; S e g a l ,
D . :
Negative naloxone effects on serum-prolactin
Lancet 1978 637

J u n g , R.T. ; J a m e s , W.P.T. ; C a m p b e l l ,
R.G. ; C a l l i n g h a m , B.A. :
Altered hypothalamic and sympathetic responses to
hypoglycaemia in familial obesity
Lancet 1982 1043-1046

K a l k h o f f , R.K. ; G o s s a i n , V.V. ;
M a t u t e , M.L. :
Plasma glucagon in obesity
New Engl.J.Med. 1973 465-467

K o m o r o w s k i , J.M.:
Blood sugar and immunoreactive insulin in women with
hypothalamic,maternal and simple obesity Part I &

Growth hormone secretion in women with hypothalamic,
maternal and simple obesity Part II
Endokrinologie 1977 182-198

K o p e l m a n , P.G. ; P i l k i n g t o n ,
T.R.E. ; W h i t e , N . ; J e f f c o a t e , S.L. :
Impaired hypothalamic control of prolactin secretion
in massive obesity
Lancet 1979 747-750

K r i e g e r , D.T. ; L i o t t a , A.S. ; S u d a ,
T . ; G o o d g o l d , A . ; C o n d o n , E . :
Human plasma immunoreactive lipotropin and adreno-
corticotropin in normal subjects and in patients with
pituitary-adrenal disease
J.Clin.Endocrin.Metab. 48 1979 566-571

K y r i a k i d e s , M . ; S i l v e r s t o n e ,
T . ; J e f f c o a t e , W . ; L a u r a n c e , B . :
Effect of naloxone on hyperphagia in Prader-Willi-
syndrome
Lancet 1980 876-877

M c L e o d , R.M. ; L e h m e y e r , J.E. :
Studies on the mechanism of the dopamin-mediated
inhibition of prolactin secretion
Endo 94 1974 1077-1085

L i , C.H. :
Lipotropin,a new active peptide from pituitary
glands
Nature 201 1964 924

v a n L o o n , G.R. ; d e S o u z a , E.B. :
Effect of β -endorphin on brain serotonin metabolism
Life Sci. 23 1978 971-978

M a i n s , R.E. ; E i p p e r , B.A. ; L i n g ,
N . :

Common precursor to corticotropins and endorphins
Proc.Natl.Acad.Sci. 74 1977 3014-3018

M a r g u l e s , D.L. ; M o i s s e t , B . :
B-endorphin is associated with overeating in ge-
netically obese mice (ob/ob) and rats (fa/fa)
Science 202 1978 988-991

M a r t i n , J.B. :
Clinical neuroendocrinology
Davis Philadelphia 1977

M a s c h e r p a , G . ; C o g l i a t i , F . ;
M a u r i , R . ; R e s e n t i n i , M . :
Sul probabile effeto anoressizzante del naloxone
nella sindrome di Prader-Labhart-Willi
Minerva Ped. 34 1982 675

M a y e r , J . :
Genetic,traumatic and environmental factors in the
etiology of obesity
Physiol.Rev. 33 1953 472

M o r i a r t y , G . :
Adenohypophysis : ultrastructural cytochemistry
A review
J.Histochem.Cytochem. 21 1973 855-894

M o r l e y , J.E. ; B a r a n e t s k y , N.G. ;
W i n g e r t , T.D. ; C a r l s o n , H.e. ;
H e r s h m a n , J.M. ; M e l m e d , S . ; L e -
v i n , S.R. ; J a m i s o n , K.R. ; W e i t z -
m a n , R . ; C h a n g , R.J. ; V a r n e r , A.A. :

Endocrine effects of naloxone-induced opiate receptor blockade

J.Clin.Endocrin.Metab. 50 1980 251-257

N a b e r , D . ; P i c k a r , D . ; D a v i s , G.C. ; C o h e n , R.M. ; J i m e r s o n , D.C. ; E l c h i s a k , M.a. ; D e f r a i t e s , E.G. ; K a l i n , N.H. ; R i s c h , S.C. ; B u c h s - b a u m , M.S. :

Naloxone effects on β -endorphin, cortisol, prolactin, growth hormone, HVA and MHPG in plasma of normal volunteers

Psychopharmacology 74 1981 125-128

P e t r a g l i a , F . ; F a c c h i n e t t i , F . ; P a r r i n i , D . ; M i c i e l i , G . ; D e l u c a , S . ; G e n a z z a n i , A.R. :

Simultaneous circadian variations of plasma ACTH, beta-lipotropin, beta-endorphin and cortisol

Hormone Res. 17 1983 147-152

R a b i n o w i t z , D . ; M e r i m e ' e , T.J. ; N e l s o n , J.K. ; S c h u l t z , R.B. ; R i g g s , L . :

The hormonal profile in obesity

Trans.Assoc.Am.Phys. 80 1967 190-199

R e ' c a n t , L . ; V o y l e s , N.R. ; L u c i a - n o , M . ; P e r t , C.B. :

Naltrexone reduces weight gain, alters " β -endorphin" and reduces insulin output from pancreatic islets of genetically obese mice

Peptides 1980 309-313

R e i d , R.L. ; Y e n , S.S.C. :

β -Endorphin stimulates the secretion of insulin and

glucagon in humans

J.Clin.Endocrin.Metab. 52 1981 592-594

R i l e y , A . ; O r t u n o , M . ; H o f f -
m a n n , K . ; S i e m o n , M . ; H e f t , M . :
The role of endorphins in regulatory eating and
drinking : narcotic-induced hyperphagia and hyper-
dipsia

Soc.Neurosci.Abstr. 6 1980 783

R i l e y , A.L. ; Z e l l n e r , D.A. ; D u n -
c a n , H.J. :

The role of endorphins in animal learning and
behaviour

Neurosci.Biobeh.Rev. 1980 69-76

R o s s i e r , J . ; R o g e r s , J . ; S h i -
b a s a k i , T . ; G u i l l e m i n , R . ;
B l o o m , F . :

Opioid peptides and -melanocyte-stimulating hormone
in genetically obese (ob/ob) mice during development

Proc.Natl.Acad.Sci. 76 1979 2077-2080

R u b i n , P . ; S w e z e y , S . ; B l a s c h -
k e , T . :

Naloxone lowers plasma-prolactin in man

Lancet 1979 1293

S a n g e r , D.J. :

Endorphinergic mechanisms in the control of food
and water intake

Appetite 2 1981 193-203

S a n g e r , D.J. ; M c C a r t h y , P.S. :

Differential effects of morphine on food and water
intake in food deprived and freely feeding rats

Psychopharmacology 72 1980 103-106

S a n t i a g o , J.V. , H a y m o n d , M.W. ;
C l a r k e , W.L. ; P a g l i a r a , A.S. :
Glucagon, insulin, and glucose responses to physiologic
testing in normal and massively obese adults
Metabolism 26 1977 1115-1120

S c h w a r t z , T. :
Naloxone and weight reduction : an exercise in
introspection
Trans.Am.Clin.Chim.Assoc. 92 1981 103-110

S c r i b a , P.C. ; R i c h t e r , J. ; H o r n ,
K. :
Zur Frage der Schilddrüsenfunktion bei Adipositas
Klin.Wschr. 45 1967 323-324

S e r r i , O. ; R a s i o , E. ; S o m m a , M. :
Effects of naloxone on insulin-induced release of
pituitary hormones
J.Clin.Endocrin.Metab. 53 1981 206-208

S h a a r , C.J. ; F r e d e r i c k s o n , C.A. ;
D i n i n g e r , N.B. ; J a c k s o n , L. :
Enkephalin analogues and naloxone modulate the
release of growth hormone and prolactin -
Evidence for regulation by an endogenous opioid
peptide in brain
Life Sci. 21 1977 853-860

S l a w n o w , V.N. ; E p s h t e i n , E.V. :
Somatotrophic, thyrotrophic, and adrenocorticotrophic
functions of the anterior pituitary in obesity
Endocrinologie 15 1977 213-218

S p a m p i n a t o , S. ; L o c a t e l l i , V. ;

C o c c h i , D . ; V i n c e n t i n i , L . ;
B a j u s z , S . ; F e r r i , s . ; M ü l l e r ,
E.E. :

Involvement of brain serotonin in the prolactin-
releasing effect of opioid peptides

Endocrinology 105 1979 163-170

S p i l l e r , I.J. ; M o l i t c h , M.E. :

Lack of modulation of pituitary hormone stress
response by neural pathways involving opiate receptors

J.Clin.Endocrin.Metab. 50 1980 516-520

S t a r k e , A . ; S t a r k e , G . ; J ö r g e n s ,
V . ; B e r g e r , M . ; Z i m m e r m a n n , H . :

Erhöhte Plasma-Glukagonspiegel bei Adipositas

DMW 107 1982 1125-1128

S t e r n b a c h , H.A. ; A n n i t t o , W . ,

P o t t a s h , A.L.C. ; G o l d , M.S. :

Anorexic effects of naltrexone in man

Lancet 1982 388-389

T e r e n i u s , L . ;

Significance of endorphins in endogenous antinoci-
ception

Adv.Biochem.Psychopharmacol. 18 1978 321-332

T o l i s , G . ; J u k i e r , L . ; W i e s e n ,
M . ; K r i e g e r , D.T. :

Effect of naloxone on pituitary hypersecretion syn-
dromes

J.Clin.Endocrin.Metab. 54 1982 780-784

T r e n c h a r d , E . ; S i l v e r s t o n e , T . :

Naloxone reduces the food intake of normal human
volunteers

Appetite 4 1983 43-50

V a g u e , J . ; R u b i n , P . ; J u b e l i n ,
J . ; L a m - V a n , G . ; A u b e r t , F . ;
W a s s e r m a n n , A.M. ; F o n d a r a i , J :
Regulation of the adipose mass: histometric and anthro-
pometric aspects
in : V a g u e , J . ; B o y e r , J . (eds.)
The regulation of the adipose tissue mass
Excerpta Medica Amsterdam 1974 296

V a g u e , J . ; R u b i n , P h . ; J u b e l i n ,
J . ; V a g u e , P h . :
Die verschiedenen Formen der Fettsucht
Triangel 13 1974 41-50

V a l e , W . ; R i v i e r , C . ; Y a n g , L . ;
M i n i c k , S ; G u i l l e m i n , R . :
Effects of purified hypothalamic corticotropin-
releasing factor and other substances on the secretion
of adrenocorticotropin and β -endorphin-like immuno-
reactivities in vitro
Endocrinology 103 1910-1915

V o l a v k a , J . ; C h o , D . ; M a l l y a , A . :
Naloxone increases ACTH and cortisol levels in man
New Engl.J.Med. 300 1979 1056-1057

v a n V u g t , D.A. ; M e i t e s , J . :
Influence of endogenous opiates on anterior pituitary
function
Fed.Proc. 39 1980 2533-2538

W a k a b a y a s h i , I . ; D e m u r a , R . ;
M i k i , N . ; O h m u r a , E . ; M i y o s h i ,
H . ; S h i z u m e , K . :

Failure of naloxone to influence plasma growth hormone,
prolactin, and cortisol secretions induced by insulin
hypoglycaemia

J.Clin.Endocrin.Metab. 50 1980 597-599

Watson, S.J. ; Akil, H. ; Berger, P.A. ; Barchas, J.D. :

Some observations on the opiate peptides and schizophrenia

Arch.Gen.Psychiatry 36 1979 35-41

Wilcox, R.G. :

Triiodothyronine, T.S.H. , and prolactin in obese women
Lancet 1977 1027-1029

Wilkes, M.M. ; Watkins, W.B. ; Stewart, R.D. ; Yen, S.S.C. :

Localization and quantitation of β -endorphin in human brain and pituitary

Neuroendocrinology 30 1980 113-121

Herrn Prof.Dr. J. B e y e r möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas danken.
Herr Priv.Doiz.Dr. U. K r a u s e und Herr Dr. G. P l e w e waren mir bei der Durchführung dieser Arbeit sehr behilflich.Auch ihnen sei hierdurch mein Dank gesagt.

Lebenslauf

Am 11.11.1961 wurde ich, Ute Elisabeth Margarete Schneider, als Tochter der Eheleute Dr. Sigrid Schneider geb. Händler, Doktor der Medizin, und des Dr. Erich Schneider, Doktor der Medizin, in Frankfurt am Main geboren.

Von 1969 bis 1972 besuchte ich die Erich-Kästner-Grundschule in Frankfurt und trat 1972 in das Justus-von-Liebig-Gymnasium ein, an welchem ich 1980 das Abitur ablegte. Daraufhin wurde ich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz zum Studium der Zahnheilkunde zugelassen. Im Jahre 1981 legte ich an dieser Universität das Vorphysikum und im Frühjahr 1983 das Physikum ab. Nach fünf klinischen Semestern bestand ich im Winter 1985 das Staatsexamen. Seit Februar 1986 arbeite ich als Weiterbildungsassistentin für Kieferorthopädie bei Dr. Douglas E. Toll in Bad Soden am Taunus.

